

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátem obsahuje acidum zoledronicum 4 mg (ve formě acidum zoledronicum monohydricum).

Jeden ml koncentrátem obsahuje acidum zoledronicum 0,8 mg (ve formě acidum zoledronicum monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Prevence kostních příhod (patologické zlomeniny, kompresivní zlomeniny obratlů, radiační nebo chirurgická léčba kostí, nebo nádorem indukovaná hyperkalcemie) u dospělých pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti.

- Léčba dospělých pacientů s hyperkalcemií vyvolanou nádorovým onemocněním (tumour-induced hypercalcaemia, TIH).

4.2 Dávkování a způsob podání

Kyselinu zoledronovou musí předepisovat a podávat pacientům pouze zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s intravenózním podáváním bisfosfonátů. Pacienti léčení kyselinou zoledronovou mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta.

Dávkování

Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti

Dospělí a starší pacienti

Doporučená dávka pro prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti je 4 mg kyseliny zoledronové každé 3 až 4 týdny.

Pacientům je též nutné denně doplňkově perorálně podávat 500 mg vápníku a 400 m.j. vitamínu D.

Při rozhodování o léčbě pacientů s kostními metastázami za účelem prevence kostních příhod je nutné vzít v úvahu, že účinky léčby se projeví za 2–3 měsíce.

Léčba TIH

Dospělí a starší pacienti

Doporučená dávka při léčbě hyperkalcemie (kalcium v séru korigované na albuminem $\geq 12,0$ mg/dl nebo 3,0 mmol/l) je 4 mg kyseliny zoledronové v jedné dávce.

Porucha funkce ledvin

TIH:

U pacientů s TIH, kteří mají zároveň těžkou poruchu funkce ledvin, lze o léčbě kyselinou zoledronovou uvažovat až po zhodnocení rizika a přínosu léčby. Pacienti s hladinou kreatininu v séru > 400 $\mu\text{mol/l}$ nebo $> 4,5$ mg/dl byli z klinických studií vyloučeni. U pacientů s TIH s hladinou kreatininu v séru < 400 $\mu\text{mol/l}$ nebo $< 4,5$ mg/dl není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti:

U pacientů s mnohočetným myelomem nebo metastatickými lézemi solidních nádorů do kostí je nutné při zahájení léčby kyselinou zoledronovou stanovit sérový kreatinin a clearance kreatininu (CLcr). CLcr se vypočítá ze sérového kreatininu pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce. Nedoporučuje se podávat kyselinu zoledronovou pacientům, kteří již před zahájením léčby mají těžkou poruchu funkce ledvin, která je u této populace definována jako CLcr < 30 ml/min. Pacienti s hladinou kreatininu v séru > 265 $\mu\text{mol/l}$ nebo $> 3,0$ mg/dl byli z klinických studií s kyselinou zoledronovou vyloučeni.

U pacientů s kostními metastázami a s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin, jež je pro tuto populaci definována jako CLcr 30–60 ml/min, se doporučuje následující dávkování kyseliny zoledronové (viz též bod 4.4):

Výchozí hodnoty clearance kreatininu (ml/min)	Doporučená dávka kyseliny zoledronové*
> 60	4,0 mg kyseliny zoledronové
50–60	3,5 mg* kyseliny zoledronové
40–49	3,3 mg* kyseliny zoledronové
30–39	3,0 mg* kyseliny zoledronové

*Dávky byly vypočteny z předpokládané cílové AUC 0,66 (mg•hod/l) (CLcr = 75 ml/min). Při podávání snížených dávek pacientům s poruchou funkce ledvin lze předpokládat dosažení stejné AUC, jako byla pozorována u pacientů s clearancí kreatininu 75 ml/min.

Po zahájení léčby je nutné měřit sérový kreatinin před podáním každé dávky kyseliny zoledronové a při zhoršení renální funkce musí být léčba přerušena. V klinických studiích bylo zhoršení renální funkce definováno následujícím způsobem:

- u pacientů s normální výchozí hodnotou sérového kreatininu ($< 1,4$ mg/dl nebo < 124 $\mu\text{mol/l}$) zvýšení o 0,5 mg/dl nebo 44 $\mu\text{mol/l}$,

- u pacientů s abnormální výchozí hodnotou sérového kreatininu ($> 1,4$ mg/dl nebo > 124 $\mu\text{mol/l}$) zvýšení o 1,0 mg/dl nebo 88 $\mu\text{mol/l}$.

V klinických studiích byla léčba kyselinou zoledronovou znovu zahájena teprve tehdy, když se hladina kreatininu vrátila do rozmezí, které se nelišilo o více než 10 % od výchozí hodnoty (viz bod 4.4). Léčbu kyselinou zoledronovou je nutné obnovit ve stejné dávce, jako byla dávka podávána před přerušením.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kyseliny zoledronové u dětí ve věku od 1 do 17 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Zoledronic Acid Hospira, dále naředěný ve 100 ml (viz bod 6.6), se má podávat jako jednorázová intravenózní infuze po dobu nejméně 15 minut.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje snížení dávek kyseliny zoledronové (viz bod „Dávkování“ výše a bod .4.4).

Pokyny pro přípravu nižších dávek přípravku Zoledronic Acid Hospira

Odeberte potřebný odpovídající objem koncentrátu podle následujících pokynů:

- 4,4 ml pro dávku 3,5 mg,
- 4,1 ml pro dávku 3,3 mg,
- 3,8 ml pro dávku 3,0 mg.

Odebrané množství koncentrátu musí být dále naředěno ve 100 ml sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo v 5% (w/v) roztoku glukózy. Dávka musí být podána v jedné intravenózní infuzi po dobu nejméně 15 minut.

Přípravek Zoledronic Acid Hospira nesmí být mísen s infuzními roztoky obsahujícími vápník nebo jiné dvojmocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok, a musí se podávat jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Pacienti musejí být před a po podání přípravku Zoledronic Acid Hospira dobře hydratováni.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné bisfosfonáty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná

Před podáním kyseliny zoledronové a poté musí být posouzen stav pacientů, aby se zajistila jejich odpovídající hydratace.

U pacientů s rizikem srdečního selhání je nutné zabránit nadměrné hydrataci.

Po zahájení léčby kyselinou zoledronovou se musí pečlivě sledovat standardní metabolické parametry související s hyperkalcemií, jako jsou sérové hladiny vápníku, fosfátu a hořčíku. Pokud se objeví hypokalcemie, hypofosfatemie nebo hypomagnesemie, může být nezbytná krátkodobá suplementační terapie. Pacienti s neléčenou hyperkalcemií mají obvykle do jisté míry poškozenou funkci ledvin, proto je nutné zvážit pečlivé sledování ledvinných funkcí.

K léčbě osteoporózy a Pagetovy choroby kostí jsou k dispozici i jiné přípravky obsahující jako léčivou látku kyselinu zoledronovou. Pacienti léčení přípravkem Zoledronic Acid Hospira nemají být souasně

lčeni těmito přípravky ani jiným bisfosfonátem, neboť kombinované účinky těchto látek nejsou známy.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. je prakticky „bez sodíku“.

Renální insuficience

U pacientů s TIH a zjištěným zhoršováním funkce ledvin je nutné odpovídajícím způsobem posoudit jejich stav a je nutné zvážit, zda potenciální přínos léčby kyselinou zoledronovou převáží možné riziko.

Při rozhodování o léčbě pacientů s kostními metastázami za účelem prevence kostních příhod je nutné vzít v úvahu, že účinky léčby se projeví za 2–3 měsíce.

U kyseliny zoledronové byla hlášena souvislost s dysfunkcí ledvin. Mezi faktory, které mohou zvyšovat možnost zhoršení funkce ledvin, patří dehydratace, již existující porucha funkce ledvin, opakované cykly podávání kyseliny zoledronové a jiných bisfosfonátů, stejně jako užívání jiných nefrotoických léčivých přípravků. I když je toto riziko sníženo při podání dávky kyseliny zoledronové po dobu 15 minut, může přesto dojít ke zhoršení funkce ledvin. Bylo hlášeno zhoršení funkce ledvin a progresi až k selhání ledvin a nutnosti dialýzy u pacientů po úvodní nebo jednorázové dávce 4 mg kyseliny zoledronové. Může též dojít ke zvýšení kreatininu v séru u některých pacientů po opakovaném podání kyseliny zoledronové v dávkách doporučených k prevenci kostních příhod, i když méně často.

Před aplikací každé dávky kyseliny zoledronové je nutné u pacientů stanovit hladinu sérového kreatininu. U pacientů s kostními metastázami a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje zahájit léčbu nižšími dávkami kyseliny zoledronové. U pacientů, u kterých bylo v průběhu léčby prokázáno zhoršení funkce ledvin, musí být léčba kyselinou zoledronovou přerušena. Léčba kyselinou zoledronovou se má obnovit pouze tehdy, až se hladina sérového kreatininu vrátí do rozmezí, které se nebude lišit o více než 10 % od výchozí hodnoty. Léčbu kyselinou zoledronovou je nutné obnovit ve stejné dávce, jako byla dávka podávaná před přerušením.

Vzhledem k možnému vlivu kyseliny zoledronové na funkci ledvin, nedostatku klinických údajů o bezpečnosti podávání u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin již před zahájením léčby (v klinických studiích definované jako hladina kreatininu v séru $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ nebo $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ u pacientů s TIH a $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ nebo $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ u pacientů s karcinomem a kostními metastázami) a pouze omezenému množství farmakokinetických údajů těchto pacientů (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min}$) se podávání kyseliny zoledronové pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje.

Hepatální insuficience

U pacientů s těžkou jaterní insuficiencí je k dispozici jen omezené množství klinických údajů, a proto nelze pro tuto skupinu pacientů stanovit konkrétní doporučení.

Osteonekróza

Osteonekróza čelisti

U pacientů používajících kyselinu zoledronovou byla v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh méně často hlášena osteonekróza čelisti.

U pacientů s nehojícími se otevřenými lézemi měkkých tkání v ústech by mělo být s výjimkou akutních medicínských stavů zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo. Před zahájením léčby bisfosfonáty je u pacientů s konkomitantními rizikovými faktory doporučeno zubní vyšetření s preventivním ošetřením a individuálním vyhodnocením poměru prospěchu-rizika.

Při posuzování rizika rozvoje osteonekrózy čelisti u jednotlivých pacientů je třeba zvážit následující rizikové faktory:

- účinnost bisfosfonátů (vyšší riziko u vysoce účinných složek), cesta podání (vyšší riziko při parenterálním podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů,
- maligní nádorové onemocnění, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- konkomitanti terapie: chemoterapie, inhibitory angiogeneze (viz bod 4.5), radioterapie hlavy a krku, kortikosteroidy.
- stomatologická onemocnění v anamnéze, špatná ústní hygiena, periodontální onemocnění, invazivní stomatologické zákroky (např. extrakce zubů) a špatně naléhající zubní protéza.

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby během léčby kyselinou zoledronovou udržovali dobrou ústní hygiena, absolvovali rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásili jakékoli příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se léze nebo výtok.

Během léčby mají být invazivní stomatologické procedury prováděny pouze po pečlivém vyhodnocení a nemají se provádět v době blízké podání kyseliny zoledronové. U pacientů, kde se během bisfosfonátové léčby rozvine osteonekróza čelisti, může stomatologický zákrok zhoršit stav. Neexistují údaje, které by dokládaly, zda vysazení bisfosfonátové léčby snižuje riziko osteonekrózy čelisti u pacientů vyžadujících stomatologický výkon.

Plán léčby pacientů s OČ by měl být navržen v úzké spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a dentistou nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí OČ. Dokud se stav nezlepší a pokud možno nevymizí přispívající rizikové faktory, mělo by být zváženo dočasné přerušení léčby kyselinou zoledronovou.

Osteonekróza lokalizovaná v jiných částech těla

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Navíc došlo ke sporadickým hlášením osteonekrózy jiných částí skeletu, zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti, hlášených převážně u dospělých onkologických pacientů léčených přípravkem Zoledronic Acid Hospira.

Bolesti pohybového systému

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh dokládají, že u pacientů, kteří užívali kyselinu zoledronovou, byly hlášeny silné bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů, jež byly občas zneschopňující. Taková hlášení jsou však řídká. Doba do vzniku příznaků byla různá, a to od jednoho dne až do několika měsíců po zahájení léčby. Po ukončení léčby se většině pacientů od příznaků ulevilo. U podskupiny pacientů byl zaznamenán opětovný návrat příznaků poté, co byli znovu léčeni kyselinou zoledronovou nebo jiným bisfosfonátem.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty, a to zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu, byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární fraktury femuru. Tyto příčné nebo krátké šikmé fraktury mohou vzniknout kdekoli na femuru od místa těsně pod malým trochanterem až do místa těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevat bolestí ve stehně nebo třísele, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny, týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Fraktury jsou často oboustranné, a proto je u pacientů léčených bisfosfonáty, u nichž došlo ke zlomenině diafýzy femuru, nutné vyšetřit kontralaterální femur. Bylo též zaznamenáno špatné hojení těchto fraktur. U pacientů, u nichž existuje podezření na atypickou frakturu femuru, je nutné při hodnocení jejich stavu zvážit přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě individuálního posouzení rizik a přínosů této léčby.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u nichž se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou nekompletní frakturu femuru.

Hypokalcemie

Hypokalcemie byla hlášena u pacientů léčených kyselinou zoledronovou. V důsledku těžké hypokalcemie byly hlášeny srdeční arytmie a neurologické nežádoucí účinky (včetně konvulzí, hypestezie a tetanie). Byly hlášeny případy těžké hypokalcemie vyžadující hospitalizaci. V některých případech může být hypokalcemie život ohrožující (viz bod 4.8). Při podávání kyseliny zoledronové spolu s léčivými přípravky, které mohou způsobit hypokalcemii, je nutné dbát opatrnosti, protože mohou mít synergní účinek vyúsťující v závažnou hypokalcemii (viz bod 4.5). Před zahájením léčby kyselinou zoledronovou má být změřena hladina vápníku v séru a upravena hypokalcemie. Pacientům má být dodáváno přiměřené množství vápníku a vitamin D.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinických studiích byla kyselina zoledronová podávána současně s běžně používanými protinádorovými léky, diuretiky, antibiotiky a analgetiky, aniž by byl pozorován výskyt klinicky zřejmých interakcí. Kyselina zoledronová nevykazuje žádnou vazbu na plazmatické bílkoviny a nebyla u ní zjištěna inhibice lidských enzymů P450 *in vitro* (viz bod 5.2), nebyly však provedeny žádné formální klinické studie interakcí.

Při aplikaci bisfosfonátů s aminoglykosidy, kalcitoninem nebo kličkovými diuretiky se doporučuje zvláštní opatrnost, neboť tyto látky mohou mít aditivní účinek, jenž může vést k následnému snížení hladiny vápníku v séru na delší dobu, než je žádoucí (viz bod 4.4).

Pokud je kyselina zoledronová podávána spolu s dalšími potenciálně nefrotoxickými léčivými přípravky, je třeba postupovat opatrně. Je též nutné věnovat pozornost možnému vzniku hypomagnesemie během léčby.

U pacientů s mnohočetným myelomem se může zvýšit riziko renální dysfunkce, používá-li se kyselina zoledronová v kombinaci s thalidomidem.

Opatrnost je nutná, pokud je přípravek Zoledronic Acid Hospira podáván s antiangiogenními léčivými přípravky, protože u pacientů léčených současně těmito léčivými přípravky byl hlášen zvýšený výskyt osteonekrózy čelisti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie na zvířatech provedené s kyselinou zoledronovou prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Kyselina zoledronová se nemá v těhotenství používat. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění.

Kojení

Není známo, zda je kyselina zoledronová vylučována do lidského mateřského mléka. Podávání kyseliny zoledronové kojícím ženám je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Potenciální nežádoucí účinky kyseliny zoledronové na fertilitu v parentální a F1 generaci byly hodnoceny u potkanů. Došlo k výrazným farmakologickým účinkům, o nichž se má za to, že souvisejí s inhibicí metabolisme vápníku v kostech, což se projevilo peripartální hypokalcemií (skupinovým

účinkem bisfosfonátů), dystocií a časným ukončením studie. Tyto výsledky proto zabránily stanovení konečného účinku kyseliny zoledronové na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky, jako jsou závratě a somnolence, mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, proto je třeba dbát opatrnosti při řízení a obsluze strojů během používání kyseliny zoledronové.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Během tří dnů po podání kyseliny zoledronové byly často hlášeny reakce akutní fáze s příznaky zahrnujícími bolest kostí, horečku, únavu, artralgií, myalgii, třes a artritida s následnými otoky kloubů. Tyto příznaky obvykle ustupují během několika dní (viz popis vybraných nežádoucích účinků).

Dále jsou uvedena významná identifikovaná rizika kyseliny zoledronové ve schválených indikacích: porucha funkce ledvin, osteonekróza čelisti, reakce akutní fáze, hypokalcemie, fibrilace síní, anafylaxe, intersticiální onemocnění plic. Frekvence každého z těchto identifikovaných rizik jsou uvedeny v tabulce 1.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly získány z klinických studií a hlášení po uvedení přípravku na trh, a to převážně po dlouhodobé léčbě 4 mg kyseliny zoledronové:

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle frekvence výskytu, nejčastější jako první, podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
	Časté:	Anemie
	Méně časté:	Trombocytopenie, leukopenie
	Vzácné:	Pancytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>		
	Méně časté:	Hypersenzitivní reakce
	Vzácné:	Angioneurotický edém
<i>Psychiatrické poruchy</i>		
	Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku
	Vzácné:	Zmatenost
<i>Poruchy nervového systému</i>		
	Časté:	Bolest hlavy
	Méně časté:	Závratě, parestezie, dysgeuzie, hypestezie, hyperstezie, tremor, somnolence
	Velmi vzácné:	Konvulze, hypoestezie a tetanie (v důsledku hypokalcemie)

Poruchy oka		
	Časté:	Konjunktivitida
	Méně časté:	Neostré vidění, skleritida a zánět očnice
	Vzácné:	Uveitida
	Velmi vzácné:	Episkleritida
Srdeční poruchy		
	Méně časté:	Hypertenze, hypotenze, fibrilace síní, hypotenze vedoucí k synkopě nebo oběhovému kolapsu
	Vzácné:	Bradykardie, srdeční arytmie (v důsledku hypokalcemie)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
	Méně časté:	Dušnost, kašel, bronchokonstrikce
	Vzácné:	Intersticiální plicní nemoc
Gastrointestinální poruchy		
	Časté:	Nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu
	Méně časté:	Průjem, zácpa, bolest břicha, dyspepsie, stomatitida, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
	Méně časté:	Pruritus, vyrážka (včetně erytematózní a makulózní vyrážky), zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		
	Časté:	Bolest kostí, myalgie, artralgie, generalizovaná bolest
	Méně časté:	Svalové křeče, osteonekróza čelisti
	Velmi vzácné	Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) a jiných částí těla včetně femuru a kyčle
Poruchy ledvin a močových cest		
	Časté:	Porucha funkce ledvin
	Méně časté:	Akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie
	Vzácné	Získaný Fanconiho syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Časté:	Horečka, příznaky podobné chřipce (včetně únavy, třesavky, malátnosti a návalů horka)
	Méně časté:	Astenie, periferní edém, reakce v místě aplikace (včetně bolesti, podráždění, otoku, indurace), bolest na hrudi, zvýšení tělesné hmotnosti, anafylaktická reakce/šok, kopřivka
	Vzácné:	Artritida a otok kloubů jako symptom reakce akutní fáze

Vyšetření		
	Velmi časté:	Hypofosfatemie
	Časté:	Zvýšení kreatininu a močoviny v krvi, hypokalcemie
	Méně časté:	Hypomagnesemie, hypokalemie
	Vzácné:	Hyperkalemie, hypernatremie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce ledvin

U kyseliny zoledronové byla hlášena souvislost s dysfunkcí ledvin. Ve sloučené analýze údajů o bezpečnosti získaných ze studií hodnotících kyselinu zoledronovou podávanou pro předcházení kostních příhod u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti, byla četnost nežádoucích účinků spojených s poruchou funkce ledvin, u níž existuje podezření na souvislost s podáváním kyseliny zoledronové, (nežádoucí reakce) následující: mnohočetný myelom (3,2 %), karcinom prostaty (3,1 %), karcinom prsu (4,3 %), karcinom plic a další solidní nádory (3,2 %). Mezi faktory, které mohou zvýšit možnost zhoršení funkce ledvin, patří dehydratace, již existující poruchy funkce ledvin, opakované cykly podávání kyseliny zoledronové nebo jiných bisfosfonátů, stejně jako současné užívání nefrotoxických léčivých přípravků nebo kratší doba aplikace infuze, než se doporučuje. Bylo hlášeno zhoršení funkce ledvin a progresse do selhání ledvin a nutnost dialýzy u pacientů po úvodní nebo jednorázové dávce 4 mg kyseliny zoledronové (viz bod 4.4).

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy čelistí, a to především u onkologických pacientů, kteří byli léčeni léčivými přípravky inhibujícími resorpci kostí, jako je kyselina zoledronová (viz bod 4.4). Mnozí z těchto pacientů také dostávali chemoterapii a kortikosteroidy a měli známky lokální infekce, včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala onkologických pacientů po extrakci zubu nebo jiném stomatochirurgickém výkonu.

Fibrilace síní

V jedné tříleté, randomizované, dvojitě zaslepené kontrolované studii, která hodnotila účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové v dávce 5 mg podávané jednou ročně ve srovnání s placebem při léčbě postmenopauzální osteoporózy (PMO), byl celkový výskyt fibrilace síní 2,5 % (96 z 3862) u pacientek, jimž byla podávána kyselina zoledronová v dávce 5 mg, a 1,9 % (75 z 3852) u pacientek s placebem. Výskyt vážných nežádoucích účinků ve formě fibrilace síní byl 1,3 % (51 z 3862) u pacientek, jimž byla podávána kyselina zoledronová v dávce 5 mg, a 0,6 % (22 z 3852) u pacientek s placebem. Nerovnováha zjištěná v této studii nebyla zaznamenána v jiných studiích s kyselinou zoledronovou, včetně studií s kyselinou zoledronovou v dávce 4 mg podávanou každé 3–4 týdny onkologickým pacientům. Mechanismus původu zvýšeného výskytu fibrilace síní v této jediné klinické studii není známý.

Reakce akutní fáze

Tento nežádoucí účinek se skládá ze souboru příznaků, které zahrnují horečku, myalgii, bolest hlavy, bolest končetin, nauzeu, zvracení, průjem, artralgiu a artritidu s následnými otoky kloubů. Nastupuje ≤ 3 dny po infuzi kyseliny zoledronové a reakce je také známá pod názvy „příznaky podobné chřipce“ nebo „příznaky po podání dávky“.

Atypické zlomeniny femuru

Během sledování po uvedení na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (frekvence vzácná): atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

Nežádoucí účinky spojené s hypokalcemií

Hypokalcemie je důležitým známým rizikem podání kyseliny zoledronové ve schválených indikacích. Na základě hodnocení případů z klinických studií a případů po uvedení na trh existují dostatečné důkazy pro podporu souvislosti mezi léčbou kyselinou zoledronovou, hlášenými případy

hypokalcemie a následným výskytem srdeční arytmie. Dále existují důkazy o souvislosti mezi hypokalcemií a následnými neurologickými nežádoucími účinky hlášenými v těchto případech, které zahrnují konvulze, hypestezii a tetanii (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Klinické zkušenosti s akutním předávkováním kyselinou zoledronovou jsou omezené. Bylo hlášeno chybné podávání kyseliny zoledronové v dávkách až do 48 mg. Pacienti, jimž byly aplikovány vyšší dávky, než je dávka doporučená (viz bod 4.2), musí být pečlivě sledováni, protože byla pozorována porucha funkce ledvin (včetně selhání ledvin) a odchylky v hladinách sérových koncentrací elektrolytů (včetně vápníku, fosforu a hořčíku). V případě hypokalcemie lze dle klinické indikace podat infuze kalcium-glukonátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Kyselina zoledronová patří do skupiny bisfosfonátů a působí primárně na kosti. Je to inhibitor osteoklastické resorpce kostí.

Selektivní působení bisfosfonátů na kosti spočívá v jejich vysoké afinitě k mineralizované kosti, ale přesný molekulární mechanismus vedoucí k inhibici osteoklastické aktivity zůstává stále neobjasněn. V dlouhodobých studiích na zvířatech inhibovala kyselina zoledronová kostní resorpci, aniž by nežádoucím způsobem ovlivňovala tvorbu, mineralizaci nebo mechanické vlastnosti kostí.

Kromě silné inhibice kostní resorpce má kyselina zoledronová navíc některé protinádorové vlastnosti, které by mohly přispívat k její celkové účinnosti při léčbě kostních metastáz. V preklinických studiích byly doloženy následující vlastnosti:

- *In vivo*: inhibice osteoklastické kostní resorpce, která ovlivňuje vnitřní mikroprostředí kostní dřene a zhoršuje tak podmínky pro růst nádorových buněk; antiangiogenní účinek a analgetický účinek.

- *In vitro*: Inhibice osteoblastické proliferace, přímý cytostatický a proapoptotický účinek na nádorové buňky, synergický cytostatický účinek spolu s dalšími protinádorovými léčivými přípravky, antiadhezivní/antiinvazivní působení.

Výsledky klinických studií prevence kostních příhod u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti

První randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie srovnávala 4 mg kyseliny zoledronové s placebem v prevenci kostních příhod (SRE = skeletal related events) u pacientů s karcinomem prostaty. Kyselina zoledronová v dávce 4 mg významně snížila podíl pacientů, u nichž došlo k výskytu alespoň jedné kostní příhody (SRE), prodloužila medián času do první SRE o

> 5 měsíců a snížila roční výskyt příhod na pacienta – kostní morbiditu. Analýza mnohočetných příhod ukázala ve srovnání s placebem 36% snížení rizika rozvoje SRE ve skupině, již byla podávána kyselina zoledronová v dávce 4 mg. Pacienti, jimž byla aplikována kyselina zoledronová v dávce 4 mg, uváděli nižší nárůst bolesti než ti, kteří dostávali placebo, a rozdíl dosáhl významnosti v měsících 3, 9, 21 a 24. U pacientů dostávajících 4 mg kyseliny zoledronové byl nižší výskyt patologických zlomenin. U pacientů s blastickými lézemi byl léčebný efekt méně zřejmý. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2.

Ve druhé studii, v níž byly zahrnuty jiné solidní nádory než karcinom prsu a prostaty, kyselina zoledronová v dávce 4 mg významně snížila podíl pacientů se SRE, prodloužila medián času do první kostní příhody o > 2 měsíce a snížila kostní morbiditu. Analýza mnohočetných příhod ukázala ve srovnání s placebem 30,7% snížení rizika rozvoje SRE ve skupině, již byla podávána kyselina zoledronová v dávce 4 mg. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti (pacienti s karcinomem prostaty užívající hormonální léčbu)						
	<u>Jakákoli SRE (+TIH)</u>		<u>Fraktury*</u>		<u>Radioterapie kostí</u>	
	kyselina zoledronová 4 mg	placebo	kyselina zoledronová 4 mg	placebo	kyselina zoledronová 4 mg	placebo
n	214	208	214	208	214	208
Podíl pacientů se SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Hodnota p	0,028		0,052		0,119	
Medián času do SRE (dny)	488	321	NR	NR	NR	640
Hodnota p	0,009		0,020		0,055	
Kostní morbidita	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Hodnota p	0,005		0,023		0,060	
Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,002		NA		NA	

* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální fraktury.

** Zahrnuje všechny kostní příhody, celkový počet i dobu do každé příhody během studie.

NR Nedosaženo

NA Neuplatňuje se

Tabulka 3: Výsledky účinnosti (solidní nádory – jiné než karcinom prsu a prostaty)						
	<u>Jakákoli SRE (+TIH)</u>		<u>Fraktury*</u>		<u>Radioterapie kostí</u>	
	kyselina zoledronová 4 mg	placebo	kyselina zoledronová 4 mg	placebo	kyselina zoledronová 4 mg	placebo

Tabulka 3: Výsledky účinnosti (solidní nádory – jiné než karcinom prsu a prostaty)						
	<u>Jakákoli SRE (+TIH)</u>		<u>Fraktury*</u>		<u>Radioterapie kostí</u>	
	kyselina zoledronová 4 mg	placebo	kyselina zoledronová 4 mg	placebo	kyselina zoledronová 4 mg	placebo
n	257	250	257	250	257	250
Podíl pacientů se SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Hodnota p	0,039		0,064		0,173	
Medián času do SRE (dny)	236	155	NR	NR	424	307
Hodnota p	0,009		0,020		0,079	
Kostní morbidita	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Hodnota p	0,012		0,066		0,099	
Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,003		NA		NA	

* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální fraktury.

** Zahrnuje všechny kostní příhody, celkový počet i dobu do každé příhody během studie.

NR Nedosaženo

NA Neuplatňuje se

V randomizované dvojité zaslepené studii fáze III byly srovnávány 4 mg kyseliny zoledronové s 90 mg pamidronátu, které byly podávány jednou za 3 až 4 týdny pacientům s mnohočetným myelomem nebo karcinomem prsu s nejméně jednou kostní lézí. Výsledky ukázaly, že kyselina zoledronová v dávce 4 mg měla v prevenci SRE srovnatelnou účinnost jako 90 mg pamidronátu. Analýza mnohočetných příhod odhalila významné snížení rizika u pacientů léčených kyselinou zoledronovou v dávce 4 mg o 16 % ve srovnání s pacienty, kterým byl podáván pamidronát. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a mnohočetným myelomem)						
	<u>Jakákoli SRE (+TIH)</u>		<u>Fraktury*</u>		<u>Radioterapie kostí</u>	
	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg
n	561	555	561	555	561	555
Podíl pacientů se SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Hodnota p	0,198		0,653		0,037	
Medián času	376	356	NR	714	NR	NR

Tabulka 4: Výsledky účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a mnohočetným myelomem)						
	<u>Jakákoli SRE (+TIH)</u>		<u>Fraktury*</u>		<u>Radioterapie kostí</u>	
	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg
do SRE (dny)						
Hodnota p	0,151		0,672		0,026	
Kostní morbidita	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Hodnota p	0,084		0,614		0,015	
Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,030		NA		NA	

* Zahrnuje vertebální i nevertebální fraktury.

** Zahrnuje všechny kostní příhody, celkový počet i dobu do každé příhody během studie.

NR Nedosaženo

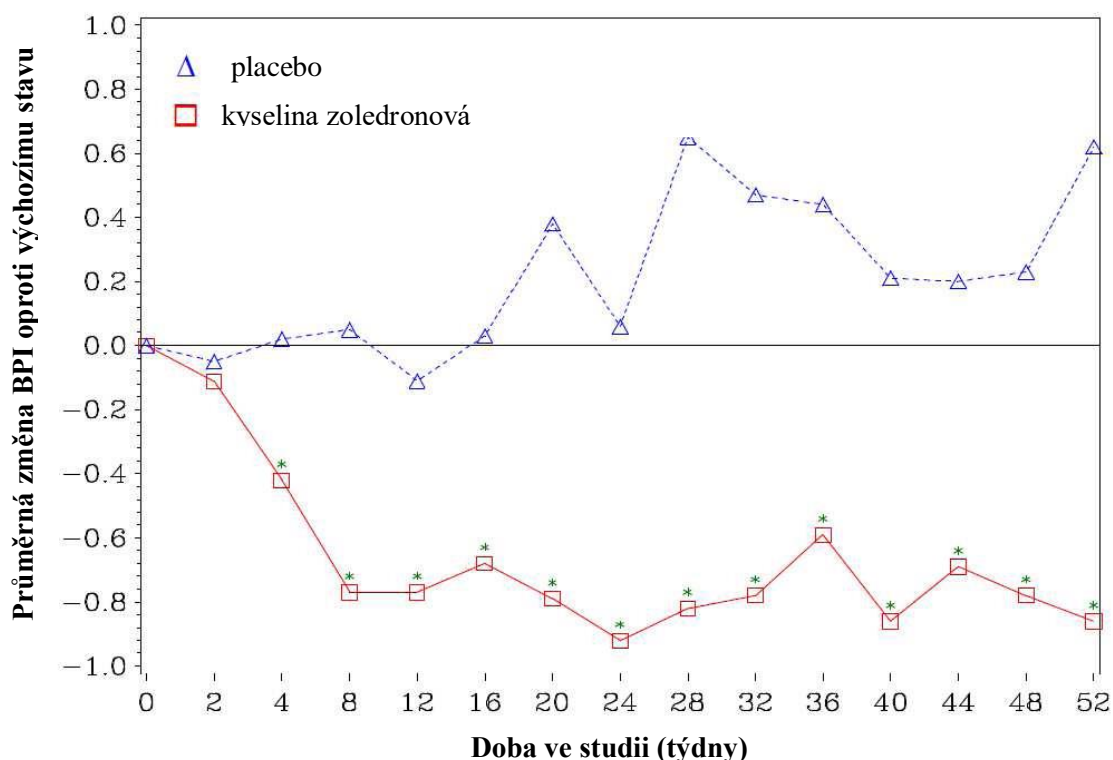
NA Neuplatňuje se

Kyselina zoledronová v dávce 4 mg byla též hodnocena ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii u 228 pacientů s dokumentovanými kostními metastázami v důsledku karcinomu prsu. Hodnocen byl účinek 4 mg kyseliny zoledronové na procento výskytu kostních příhod (SRE), který byl vypočten jako podíl celkového počtu kostních příhod (s výjimkou hyperkalcemie a po zohlednění předchozích zlomenin) vůči celkovému období ohrožení. Pacientům byly po dobu jednoho roku jednou za čtyři týdny podávány buď 4 mg kyseliny zoledronové, nebo placebo. Pacienti byli rovnoměrně rozděleni do skupin léčených kyselinou zoledronovou nebo placebem.

Podíl SRE (kostní příhody/osoba/rok) činil 0,628 u kyseliny zoledronové a 1,096 u placeba. Podíl pacientů s nejméně jednou příhodou SRE (kromě hyperkalcemie) byl 29,8 % ve skupině léčené kyselinou zoledronovou, oproti 49,6 % ve skupině s placebem (p=0,003). Medián času do vzniku první kostní příhody nebyl v rameni léčby kyselinou zoledronovou na konci studie dosažen, a ve srovnání s placebem byl významně prodloužen (p=0,007). Kyselina zoledronová v dávce 4 mg snížila ve srovnání s placebem riziko SRE podle analýzy mnohočetných příhod o 41 % (podíl rizika=0,59, p=0,019).

V průběhu studie bylo ve skupině léčené kyselinou zoledronovou po 4 týdnech a v každém následném časovém bodě zjištěno statisticky významné zlepšení skóre bolesti (pomocí stručných dotazníků o bolesti, [Brief Pain Inventory, BPI]) ve srovnání s placebem (obr. 1). Skóre bolesti při léčbě kyselinou zoledronovou bylo soustavně pod úrovní vstupního stavu, a snížení bolesti bylo doprovázeno trendem sníženého analgetického skóre.

Obrázek 1: Průměrná změna oproti výchozímu stavu u skóre BPI. Statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny (* $p < 0,05$) pro účely srovnání mezi typy léčby (4 mg kyseliny zoledronové vs. placebo)



Výsledky klinického hodnocení léčby TIH

V klinických studiích hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním (TIH) bylo prokázáno, že účinek kyseliny zoledronové je charakterizován poklesem hladiny vápníku v séru a vylučování vápníku močí. Ve studiích fáze I pro stanovení dávky u pacientů s lehkou až středně těžkou hyperkalcemií vyvolanou nádorovým onemocněním (TIH) se testované účinné dávky pohybovaly v rozmezí cca 1,2–2,5 mg.

Pro účely hodnocení účinků 4 mg kyseliny zoledronové ve srovnání s 90 mg pamidronátu byly v předem plánované analýze zkombinovány výsledky dvou pivotních multicentrických studií u pacientů s TIH. Po dávce 8 mg kyseliny zoledronové byla zjištěna rychlejší normalizace korigovaných hodnot vápníku v séru 4. den a po dávce kyseliny zoledronové 4 mg a 8 mg 7. den. Byla pozorována následující míra odpovědi:

	4. den	7. den	10. den
Kyselina zoledronová 4 mg (n=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Kyselina zoledronová 8 mg (n=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronát 90 mg (n=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

*Hodnoty p ve srovnání s pamidronátem.

Medián doby k dosažení normální koncentrace vápníku byl 4 dny. Medián doby do relapsu (opakované zvýšení hladiny vápníku v séru korigované na albumin $\geq 2,9$ mmol/l) činil u pacientů

lčených kyselinou zoledronovou 30 až 40 dnů oproti 17 dnům u pacientů lčených pamidronátem v dávce 90 mg (hodnoty p: 0,001 pro kyselinu zoledronovou 4 mg a 0,007 pro kyselinu zoledronovou 8 mg). Mezi těmito dvěma dávkami kyseliny zoledronové nebyl nalezen statisticky významný rozdíl.

V klinických studiích bylo 69 pacientů s relapsem nebo refrakterních na počáteční léčbu (kyselina zoledronová 4 mg, 8 mg nebo pamidronát 90 mg) přelčeno 8 mg kyseliny zoledronové. Odpověď u těchto pacientů činila přibližně 52 %. Vzhledem k tomu, že tito pacienti byli přelčeni pouze dávkou 8 mg, nejsou k dispozici údaje umožňující srovnání s dávkou 4 mg kyseliny zoledronové.

V klinických studiích provedených u pacientů s hyperkalcemií vyvolanou nádorovým onemocněním (TIH) byl celkový bezpečnostní profil u všech 3 léčebných skupin (kyselina zoledronová 4 a 8 mg a pamidronát 90 mg) podobný v typech i závažnosti.

Pediatrická populace

Výsledky klinických studií v léčbě těžké formy osteogenesis imperfecta u pediatrických pacientů ve věku 1 až 17 let

Účinky intravenózně podávané kyseliny zoledronové při léčbě pediatrických pacientů (ve věku 1 až 17 let) s těžkou formou osteogenesis imperfecta (typ I, III a IV) byly srovnány s intravenózně podávaným pamidronátem v jedné mezinárodní, multicentrické, randomizované otevřené studii, která hodnotila 74 pacientů ve skupině s kyselinou zoledronovou a 76 pacientů ve skupině s pamidronátem. Doba léčby ve studii byla 12 měsíců a léčbě předcházelo 4–9týdenní screeningové období, během něhož byl doplňkově podáván po dobu nejméně 2 týdnů vitamín D a vápník v elementární formě. V klinickém programu byla pacientům ve věku 1 až < 3 roky podána jednou za 3 měsíce dávka 0,025 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,35 mg) a pacientům ve věku 3–17 let bylo jednou za 3 měsíce podáno 0,05 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,83 mg). Byla provedena pokračovací studie, jejímž cílem bylo hodnocení dlouhodobé celkové a renální bezpečnosti kyseliny zoledronové podávané jednou nebo dvakrát ročně v průběhu 12měsíční pokračovací léčby u dětí, které dokončily 1 rok léčby kyselinou zoledronovou nebo pamidronátem v základní studii.

Primárním cílovým parametrem této studie bylo zjištění procentuální změny oproti výchozímu stavu kostní denzity bederní páteře (BMD) po 12 měsících léčby. Očekávané účinky léčby na BMD byly podobné, ale koncepce studie nebyla dostatečně robustní, aby prokázala obdobnou účinnost (noninferioritu) kyseliny zoledronové. Především nedošlo k jasnému prokázání účinnosti na výskyt fraktur nebo bolesti. Nežádoucí účinky ve formě fraktur dlouhých kostí dolních končetin byly hlášeny cca u 24 % (femur) a 14 % (tibie) pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta lčených kyselinou zoledronovou oproti 12 % a 5 % pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta lčených pamidronátem, a to bez ohledu na typ onemocnění a kauzalitu. Souhrnný výskyt fraktur u pacientů lčených kyselinou zoledronovou a pamidronátem byl však srovnatelný: 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Interpretace rizika fraktur je ztížena skutečností, že fraktury jsou častým jevem u pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta a jsou součástí průběhu tohoto onemocnění.

Typ nežádoucích účinků zjištěných u této populace byl podobný účinkům dříve zjištěným u dospělých pacientů s pokročilými malignitami zasahujícími kosti (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky řazené podle četností jsou uvedené v tabulce 6. Je použita následující obvyklá klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 6: Nežádoucí účinky zjištěné u pediatrických pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta¹

Poruchy nervového systému		
	Časté:	Bolest hlavy
Srdeční poruchy		
	Časté:	Tachykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
	Časté:	Nazofaryngitida
Gastrointestinální poruchy		
	Velmi časté:	Zvracení, nauzea
	Časté:	Bolest břicha
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
	Časté:	Bolest končetin, artralgie, muskuloskeletální bolest
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Velmi časté:	Pyrexie, únava
	Časté:	Reakce akutní fáze, bolest
Vyšetření		
	Velmi časté:	Hypokalcemie
	Časté:	Hypofosfatemie

¹Nežádoucí účinky s četností < 5 % byly zhodnoceny z medicínského hlediska a bylo prokázáno, že tyto případy odpovídají dobře známému bezpečnostnímu profilu kyseliny zoledronové (viz bod 4.8).

U pediatrických pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta se zdá být použití kyseliny zoledronové ve srovnání s pamidronátem spojené s výraznějším rizikem reakce akutní fáze, hypokalcemie a neobjasněné tachykardie, ale tento rozdíl se snižuje po následných infuzích.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím kyselinou zoledronovou u všech podskupin pediatrické populace při léčbě hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním a prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilou formou maligního onemocnění postihujícího kosti (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Následující farmakokinetické údaje, které byly získány po jednorázové a opakované 5- a 15minutové infuzi 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledronové u 64 pacientů s kostními metastázami, neprokázaly závislost na dávce.

Po zahájení infuze kyseliny zoledronové rychle stouply koncentrace kyseliny zoledronové v plazmě a dosáhly vrcholu na konci infuze; poté následoval rychlý pokles na < 10 % vrcholové koncentrace za 4 hodiny a < 1 % vrcholové koncentrace za 24 hodin. Pak následovalo dlouhé období velmi nízké koncentrace, která nepřesáhla 0,1 % vrcholové koncentrace před druhou infuzí kyseliny zoledronové 28. den.

Intravenózně podaná kyselina zoledronová je vylučována třífázovým procesem: rychlé dvoufázové vymizení ze systémového krevního oběhu s poločasem $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodin, po němž následuje

dlouhá fáze vylučování s konečným poločasem vylučování $t_{1/2\gamma}$ 146 hodin. Po opakovaném podávání každých 28 dnů nebyla zjištěna akumulace kyseliny zoledronové v plazmě. Kyselina zoledronová není metabolizována a je vylučována nezměněná ledvinami. Během prvních 24 hodin se močí vyloučí 39 ± 16 % podané dávky, zatímco zbytek je vázán převážně v kostní tkáni. Z kostní tkáně je kyselina zoledronová velmi pomalu uvolňována zpět do systémového krevního oběhu a vylučována ledvinami. Celková tělesná clearance je $5,04 \pm 2,5$ l/h a není závislá na dávce ani ovlivněna pohlavím, věkem, rasou a tělesnou hmotností. Prodloužení doby infuze z 5 na 15 minut způsobilo na konci infuze 30% pokles koncentrace kyseliny zoledronové, ale nemělo žádný vliv na plochu pod křivkou plazmatické koncentrace vs. čas.

Variabilita farmakokinetických parametrů kyseliny zoledronové mezi jednotlivými pacienty byla vysoká, stejně jako je tomu u ostatních bisfosfonátů.

U pacientů s hyperkalcemií nebo s jaterní insuficiencí nejsou pro kyselinu zoledronovou dostupné farmakokinetické údaje. Kyselina zoledronová neinhibuje lidské enzymy P450 *in vitro*, nevykazuje biotransformaci a ve studiích na zvířatech bylo < 3 % z aplikované dávky vyloučeno ve stolici, což naznačuje, že játra nehrají ve farmakokinetice kyseliny zoledronové významnou úlohu.

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearancí kreatininu, přičemž ledvinná clearance reprezentovala 75 ± 33 % clearance kreatininu. Střední hodnota u 64 hodnocených pacientů s nádorovým onemocněním činila 84 ± 29 ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). Populační analýza ukázala, že u pacientů s clearancí kreatininu 20 ml/min (těžká porucha funkce ledvin) nebo 50 ml/min (středně těžká porucha) by odpovídající predikovaná clearance kyseliny zoledronové činila 37 %, resp. 72 % hodnoty pacientů s clearancí kreatininu 84 ml/min. U pacientů s těžkou ledvinnou insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min) je dostupné pouze omezené množství údajů.

V *in vitro* studii vykazovala kyselina zoledronová nízkou afinitu k buňkám lidské krve s průměrem poměru koncentrace v krvi ke koncentraci v plazmě 0,59 v rozmezí koncentrací 30 ng/ml až 5000 ng/ml. Vazba k plazmatickým proteinům je nízká, s nenávanou frakcí v rozmezí od 60 % při 2 ng/ml do 77 % při 2000 ng/ml kyseliny zoledronové.

Zvláštní populace

Pediatričtí pacienti

Omezené farmakokinetické údaje u dětí s těžkou formou osteogenesis imperfecta naznačují, že farmakokinetika kyseliny zoledronové u dětí ve věku 3 až 17 let je při obdobném dávkování v mg/kg podobná farmakokinetice u dospělých pacientů. Zdá se, že věk, tělesná hmotnost, pohlaví a clearance kreatininu nemají na systémovou expozici kyseliny zoledronové žádný vliv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Nejvyšší jednorázová intravenózní dávka, která nezpůsobila žádné úmrtí zvířat, byla u myší 10 mg/kg a u potkanů 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti.

Subchronická a chronická toxicita

Kyselina zoledronová byla dobře snášena, pokud byla aplikována subkutánně potkanům a intravenózně psům v dávce až do 0,02 mg/kg denně po dobu 4 týdnů. Dávka 0,001 mg/kg/den aplikovaná subkutánně potkanům a intravenózní dávka 0,005 mg/kg aplikovaná jednou za 2–3 dny psům až po dobu 52 týdnů byla také dobře snášena.

Nejčastějším nálezem ve studiích s opakovanými dávkami podávanými zvířatům v době růstu byl téměř při všech dávkách nárůst spongiózní tkáně v metafýzách dlouhých kostí, což je odrazem farmakologické antiresorpční aktivity této sloučeniny.

Hranice bezpečnosti z hlediska účinku na ledviny byly při dlouhodobém opakovaném parenterálním podávání ve studiích na zvířatech velmi úzké. Kumulativní hladiny, při nichž ještě nebyl pozorován nežádoucí účinek (NOAEL) po podání jednorázové dávky (1,6 mg/kg) a po opakovaném podávání až po dobu 1 měsíce (0,06 až 0,6 mg/kg/den), však nenaznačily účinek na ledviny při dávkách ekvivalentních nebo přesahujících nejvyšší terapeutické humánní dávky. Dlouhodobé opakované podávání kyseliny zoledronové v dávkách v rozmezí nejvyšší předpokládané terapeutické humánní dávky mělo toxické účinky na jiné orgány, včetně zažívacího traktu, jater, sleziny a plic a míst intravenózního vpichu.

Reprodukční toxicita

Kyselina zoledronová byla při subkutánním podání potkanům v dávce $\geq 0,2$ mg/kg teratogenní. Ačkoli teratogenita nebo fetotoxicita nebyla u králíků pozorována, byla zjištěna maternální toxicita. U potkanů byla pozorována při nejnižší testované dávce (0,01 mg/kg tělesné hmotnosti) dystokie.

Mutagenita a kancerogenní potenciál

Kyselina zoledronová nevykazovala v provedených testech mutagenity mutagenní účinek. V provedených testech kancerogenity nebyly zjištěny žádné důkazy kancerogenního potenciálu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Dihydrát natrium-citrátu
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Aby se zamezilo potenciálním inkompatibilitám, musí se přípravek Zoledronic Acid Hospira naředit injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% (w/v) roztokem glukózy.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s infuzními roztoky obsahujícími vápník nebo jiné dvoumocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok, a musí se podávat jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po naředění:

Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

Chlazený roztok musí být před podáním vytemperován na pokojovou teplotu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání zředěného infuzního roztoku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

6ml injekční lahvička ze skla třídy I nebo 5ml plastová injekční lahvička, s halobutylovou zátkou potaženou fluoropolymerem s hliníkovým uzávěrem a odtrhovacím (flip-off) víčkem.

Velikost balení

Přípravek Zoledronic Acid Hospira se dodává v balení, které obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním musí být 5,0 ml koncentrátu z jedné injekční lahvičky nebo objem koncentrátu odebraný dle potřeby dále naředěno 100 ml roztoku, který neobsahuje vápník (injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% (w/v) roztok glukózy).

Další informace o zacházení s přípravkem Zoledronic Acid Hospira, včetně pokynů pro přípravu nižších dávek jsou uvedeny v bodě 4.2.

Při přípravě infuze musí být dodržena aseptická technika. Určeno pouze k jednorázovému použití.

Smí se použít pouze čirý roztok bez obsahu částic a zbarvení.

Zdravotnickým pracovníkům se doporučuje, aby nepoužitý přípravek Zoledronic Acid Hospira nevyhazovali do domácího systému odpadních vod.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 24. srpna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. ledna 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.