

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden vak o objemu 100 ml obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (ve formě acidum zoledronicum monohydricum).

Jeden ml roztoku obsahuje bezvodé acidum zoledronicum 0,05 mg (ve formě acidum zoledronicum monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba Pagetovy choroby kosti u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Před podáním přípravku Zoledronic Acid Hospira musí být pacient dostatečně hydratován. Je to zvláště důležité u starších pacientů a u pacientů, kteří užívají diuretika.

Při podávání přípravku Zoledronic Acid Hospira se doporučuje podávat adekvátní dávku kalcia a vitamínu D.

K léčbě Pagetovy choroby by měli kyselinu zoledronovou předepisovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou Pagetovy choroby kostí. Doporučená dávka je jednorázová intravenózní infuze 5 mg kyseliny zoledronové. Navíc se důrazně doporučuje, aby pacienti s Pagetovou kostní chorobou dostávali po dobu nejméně 10 dnů po aplikaci přípravku Zoledronic Acid Hospira adekvátní doplňkovou dávku kalcia odpovídající alespoň 500 mg kalcia 2x denně (viz bod 4.4).

Opakovaná léčba Pagetovy choroby: po úvodní léčbě Pagetovy choroby kyselinou zoledronovou lze pozorovat prodloužené období remise u pacientů odpovídajících na léčbu. Opakovaná léčba se skládá z další intravenózní infuze 5 mg kyseliny zoledronové po uplynutí jednoho roku nebo více od úvodní léčby u pacientů, u nichž došlo k relapsu. O opakované léčbě Pagetovy choroby jsou k dispozici omezené údaje (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Kyselina zoledronová je kontraindikována u pacientů s clearancí kreatininu < 35 ml/min (viz body 4.3 a 4.4).

U pacientů s clearancí kreatininu \geq 35 ml/min není třeba žádná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater

Není třeba žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Není třeba žádná úprava dávkování, neboť biologická dostupnost, distribuce a eliminace byly u starších pacientů i mladších subjektů podobné.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kyseliny zoledronové u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Zoledronic Acid Hospira (5 mg ve 100 ml infuzního roztoku k okamžitému použití) se podává infuzní linkou při stálé rychlosti infuze. Doba infuze musí být nejméně 15 minut. Informace o infuzi přípravku Zoledronic Acid Hospira naleznete v bodě 6.6.

Pacienti léčení kyselinou zoledronovou mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na jakékoli bisfosfonáty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s hypokalcemií (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce ledvin s hodnotou clearance kreatininu < 35 ml/min (viz bod 4.4).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce ledvin

Použití přípravku Zoledronic Acid Hospira u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) je kontraindikováno vzhledem ke zvýšenému riziku selhání ledvin v této populaci.

Byla pozorována porucha funkce ledvin po podání kyseliny zoledronové (viz bod 4.8), zejména u pacientů s již dříve existující dysfunkcí ledvin nebo jinými riziky zahrnujícími pokročilý věk, souběžné užívání nefrotoxických léčivých přípravků, souběžnou diuretickou léčbu (viz bod 4.5) nebo dehydrataci vyskytující se po podání kyseliny zoledronové. Zhoršení funkce ledvin bylo u pacientů zaznamenáno po jediném podání. Zřídka se u pacientů se základní poruchou funkce ledvin nebo s některým z výše popsaných rizikových faktorů vyskytlo selhání ledvin vyžadující dialýzu nebo vedoucí k úmrtí.

Aby se minimalizovalo riziko nežádoucích renálních účinků, je nutné vzít v úvahu následující bezpečnostní opatření:

- Před podáním každé dávky přípravku Zoledronic Acid Hospira je nutné spočítat clearanci kreatininu na základě aktuální tělesné hmotnosti s použitím Cockcroft-Gaultova vzorce.
- Přechodné zvýšení hladiny sérového kreatininu může být větší u pacientů se základní poruchou funkce ledvin.
- U rizikových pacientů je nutné zvážit sledování hladiny kreatininu v séru.
- Kyselina zoledronová se má podávat s obezřetností, pokud se užívá současně s jinými léčivými přípravky, které by mohly ovlivnit funkci ledvin (viz bod 4.5).
- Pacienti, zejména starší pacienti a ti, kteří užívají diuretika, by měli být před podáním kyseliny zoledronové přiměřeně hydratováni.
- Jednotlivá dávka kyseliny zoledronové nesmí přesáhnout 5 mg a délka infuze musí být alespoň 15 minut (viz bod 4.2).

Hypokalcemie

Již existující hypokalcemie se musí léčit dostatečným přísunem vápníku a vitamínu D před zahájením léčby kyselinou zoledronovou (viz bod 4.3). Také jiné poruchy metabolismu minerálů se musí účinně léčit (např. nedostatečnost příštítných tělísek, malabsorpce vápníku ve střevě). Lékaři by u těchto pacientů měli zvážit klinické sledování.

Zvýšená přestavba kostní tkáně je charakteristickým příznakem Pagetovy choroby kostí. Díky rychlému nástupu účinku kyseliny zoledronové na přestavbu kostní tkáně se může rozvinout přechodná hypokalcemie, někdy symptomatická, která obvykle dosahuje maxima během prvních 10 dnů po infuzi kyseliny zoledronové (viz bod 4.8).

V souvislosti s podáváním kyseliny zoledronové se doporučuje dostatečný přísun vápníku a vitamínu D. Dále se u pacientů s Pagetovou chorobou důrazně doporučuje zajistit dostatečné doplnění vápníku odpovídající alespoň 500 mg elementárního vápníku dvakrát denně nejméně po dobu 10 dní po podání kyseliny zoledronové (viz bod 4.2). Pacienty je nutné informovat o příznacích hypokalcemie a dostatečně klinicky sledovat během rizikového období. U pacientů s Pagetovou chorobou se doporučuje před infuzí kyseliny zoledronové změřit hladinu vápníku v séru.

U pacientů, kteří užívali bisfosfonáty, včetně kyseliny zoledronové, byly vzácně hlášeny silné bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů, jež byly občas zneschopňující (viz bod 4.8).

Osteonekróza čelisti (OČ)

Osteonekróza čelisti byla hlášena v postmarketingovém období u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou k léčbě osteoporózy (viz bod 4.8).

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 Zoledronic Acid Hospira je u pacientů s konkomitantními rizikovými faktory doporučené zubní vyšetření s preventivním ošetřením a individuálním vyhodnocením poměru prospěchu-rizika.

Je nutno vzít v úvahu při hodnocení rizika vzniku OČ u pacienta následující:

- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje resorpci kostí (vyšší riziko u vysoce účinných složek), cestu podání (vyšší riziko u parenterálního podání) a kumulativní dávku při terapii kostní resorpce.
- maligní nádorové onemocnění, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.

- konkomitantní terapie: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie krku a hlavy.
- špatná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatně naléhající zubní protézy, stomatologická onemocnění v anamnéze, invazivní stomatologické zákroky (např. extrakce zubů).

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 výtoky.

Během léčby mají být invazivní stomatologické procedury prováděny pouze po pečlivém vyhodnocení a nemají se provádět v době blízké podání kyseliny zoledronové.

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 přerušování léčby kyselinou zoledronovou.

Osteonekróza vnějšího zvukovodu

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.

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 třísle, 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 přerušování 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.

Obecně

Výskyt příznaků po podání dávky, které se objevují během prvních tří dnů po podání přípravku Zoledronic Acid Hospira, lze snížit podáním paracetamolu nebo ibuprofenu bezprostředně po podání přípravku Zoledronic Acid Hospira.

Pro onkologické indikace jsou k dispozici jiné přípravky obsahující kyselinu zoledronovou. Pacienti, kteří jsou léčeni přípravkem Zoledronic Acid Hospira, by neměli být souběžně léčeni takovými přípravky ani jakýmkoli jiným bisfosfonátem, neboť kombinované účinky těchto látek nejsou známy.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné 100ml dávce přípravku Zoledronic Acid Hospira, tj. je prakticky „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými léčivými přípravky. Kyselina zoledronová není systémově metabolizována a *in vitro* nepůsobí na enzymy lidského cytochromu P450 (viz bod 5.2). Kyselina zoledronová se neváže vysokou měrou na plazmatické proteiny (váže se přibližně ze 43–55 %) a interakce způsobené vytěsněním léčivých přípravků vysoce vázaných na proteiny jsou proto nepravděpodobné.

Kyselina zoledronová je eliminována prostřednictvím exkrece ledvinami. Pokud se kyselina zoledronová podává spolu s léčivými přípravky, které mohou významně ovlivnit funkci ledvin (např. aminoglykosidy nebo diuretika, které mohou způsobit dehydrataci), je třeba postupovat obezřetně (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin se může zvýšit systémová expozice souběžným léčivým přípravkům, které jsou primárně vylučovány ledvinami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Zoledronic Acid Hospira je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3). Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie s kyselinou zoledronovou na zvířatech prokázaly reprodukční toxikologické účinky, včetně malformací (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Kyselina zoledronová se nemá v těhotenství používat.

Kojení

Podávání přípravku Zoledronic Acid Hospira je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3). Není známo, zda se kyselina zoledronová vylučuje do lidského mateřského mléka.

Ženy ve fertilním věku

Podávání kyseliny zoledronové ženám ve fertilním věku se nedoporučuje.

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 mobilizace 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 je závrať, mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkové procento pacientů, u nichž se vyskytly nežádoucí účinky, činilo 44,7 % po první infuzi, 16,7 % po druhé a 10,2 % po třetí infuzi. Výskyt jednotlivých nežádoucích účinků po první infuzi činil: horečka (17,1 %), myalgie (7,8 %), chřipkovité příznaky (6,7 %), artralgie (4,8 %) a bolest hlavy (5,1 %). Výskyt těchto účinků výrazně klesl při následujících každoročních dávkách kyseliny zoledronové. Většina těchto účinků se vyskytla během prvních tří dnů po podání kyseliny zoledronové. Většina těchto účinků byla mírná až středně závažná a vymizela během tří dnů od nástupu příhody. Procento pacientů, u nichž se vyskytly nežádoucí účinky, bylo nižší v menší studii

(19,5 % po první, 10,4 % po druhé, 10,7 % po třetí infuzi), v níž se použila profylaxe proti nežádoucím účinkům.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky v tabulce 1 jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a kategorie frekvence. Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: 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). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

<i>Infekce a infestace</i>	<i>Méně časté</i>	Chřipka, nazofaryngitida
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<i>Méně časté</i>	Anemie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	<i>Není známo**</i>	Hypersenzitivní reakce včetně vzácných případů bronchokonstrikce, kopřivky a angioedému a velmi vzácných případů anafylaktické reakce/šoku
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	<i>Časté</i>	Hypokalcemie*
	<i>Méně časté</i>	Snížená chuť k jídlu
	<i>Vzácné</i>	Hypofosfatemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	<i>Méně časté</i>	Nespavost
<i>Poruchy nervového systému</i>	<i>Časté</i>	Bolest hlavy, závrať
	<i>Méně časté</i>	Letargie, parestezie, ospalost, třes, synkopa, porucha chuti k jídlu
<i>Poruchy oka</i>	<i>Časté</i>	Hyperémie oka
	<i>Méně časté</i>	Konjunktivitida, bolest oka
	<i>Vzácné</i>	Uveitida, episkleritida, iritida
	<i>Není známo**</i>	Skleritida a paroftalmie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	<i>Méně časté</i>	Vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	<i>Časté</i>	Fibrilace síní
	<i>Méně časté</i>	Palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	<i>Méně časté</i>	Hypertenze, návaly horka
	<i>Není známo**</i>	Hypotenze (někteří pacienti měli základní rizikové faktory)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Méně časté</i>	Kašel, dušnost
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté</i>	Nauzea, zvracení, průjem
	<i>Méně časté</i>	Dyspepsie, bolest v nadbřišku, bolest břicha, gastroezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, ezofagitida, bolest zubů, gastritida [#]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<i>Méně časté</i>	Vyrážka, hyperhidróza, pruritus, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<i>Časté</i>	Myalgie, artralgie, bolest kostí, bolest zad, bolest končetin
	<i>Méně časté</i>	Bolest krku, myoskeletální ztuhlost, otoky kloubů, svalové křeče, bolest ramene, myoskeletální bolest na hrudi, myoskeletální bolest, ztuhlost kloubů, artritida, svalová slabost
	<i>Vzácné</i>	Atypické subtrochanterické a diafyzární fraktury femuru [†] (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)
	<i>Velmi vzácné</i>	Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) a jiných částí těla včetně femuru a kyčle
	<i>Není známo**</i>	Osteonekróza čelisti (viz body 4.4 a 4.8 Účinky dle tříd)
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté</i>	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, polakisurie, proteinurie
	<i>Není známo**</i>	Porucha funkce ledvin. Byly hlášeny vzácné případy selhání ledvin vyžadující dialýzu a vzácné případy vedoucí k úmrtí u pacientů s již existující dysfunkcí ledvin nebo jinými rizikovými faktory, jako je pokročilý věk, souběžně podávané nefrotoxické léčivé přípravky, souběžná léčba diuretiky nebo dehydratace v období po infuzi (viz body 4.4 a 4.8 Účinky dle tříd)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Velmi časté</i>	Pyrexie
	<i>Časté</i>	Onemocnění podobné chřipce, zimnice, únava, astenie, bolest, malátnost, reakce v místě aplikace infuze
	<i>Méně časté</i>	Periferní edém, žízeň, reakce akutní fáze, bolest na hrudi jiného než srdečního původu
	<i>Není známo**</i>	Dehydratace v důsledku příznaků po podání dávky, jako je horečka, zvracení a průjem
Vyšetření	<i>Časté</i>	Zvýšená hladina C-reaktivního proteinu
	<i>Méně časté</i>	Snížená hladina vápníku v krvi

#Pozorováno u pacientů užívajících souběžně glukokortikoidy.

* Běžné pouze u Pagetovy choroby.

** Na základě zpráv po uvedení přípravku na trh. Četnost nelze z dostupných údajů určit.

† Zjištěno po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Fibrilace síní

Ve studii HORIZON – Hlavní studii fraktur [PFT] (viz bod 5.1) činil celkový výskyt fibrilace síní 2,5 % (96 z 3862) u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou a 1,9 % (75 z 3852) u pacientů užívajících placebo. Výskyt vážných nežádoucích příhod ve formě fibrilace síní byl vyšší (1,3 %) (51 z 3862) u pacientek, jimž byla podána kyselina zoledronová v porovnání s pacientkami užívajícími placebo (0,6 %) (22 z 3852). Mechanismus původu zvýšeného výskytu fibrilace síní není známý. Ve studiích osteoporózy (PFT, HORIZON – Studie opakovaných fraktur [RFT]) byl souhrnný výskyt fibrilace síní mezi kyselinou zoledronovou (2,6 %) a placebem (2,1 %) srovnatelný. Souhrnný výskyt závažných nežádoucích příhod v podobě fibrilace síní činil 1,3 % u kyseliny zoledronové a 0,8 % u placeba.

Porucha funkce ledvin

Kyselina zoledronová byla spojena s poruchou funkce ledvin projevující se jako zhoršení funkce ledvin (tj. zvýšená hladina kreatininu v séru) a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin. Byla pozorována porucha funkce ledvin po podání kyseliny zoledronové, zejména u pacientů s již existující dysfunkcí ledvin nebo dalšími rizikovými faktory (např. pokročilý věk, onkologičtí pacienti na chemoterapii, souběžné užívání nefrotických léčivých přípravků, souběžná léčba diuretiky, závažná dehydratace), z nichž většinou byla podávána dávka 4 mg každé 3–4 týdny, avšak byla pozorována i u pacientů po jednorázovém podání.

V klinických studiích u osteoporózy byla změna clearance kreatininu (měřená jednou ročně před podáním dávky) a výskyt selhání a poruchy funkce ledvin srovnatelná u léčebné skupiny s kyselinou zoledronovou a u skupiny s placebem během období tří let. V průběhu 10 dnů došlo k přechodnému zvýšení hladiny kreatininu v séru u 1,8 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou oproti 0,8 pacientům léčených placebem.

Hypokalcemie

V klinických studiích u osteoporózy došlo po podání kyseliny zoledronové u přibližně 0,2 % pacientů k značnému poklesu hladiny vápníku v séru (méně než 1,87 mmol/l). Nebyly pozorovány žádné symptomatické případy hypokalcemie.

Ve studiích Pagetovy choroby byla pozorována symptomatická hypokalcemie u přibližně 1 % pacientů a u všech těchto pacientů odezněla.

Dle laboratorního zhodnocení se vyskytly přechodné asymptomatické hladiny vápníku pod normálním referenčním rozmezím (méně než 2,10 mmol/l) u 2,3 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou ve velké klinické studii v porovnání s 21 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou ve studiích Pagetovy choroby. Četnost výskytu hypokalcemie byla značně nižší po následujících infuzích.

Všem pacientům ve studii postmenopauzální osteoporózy, studii prevence klinických fraktur po fraktuře kyčle a ve studiích Pagetovy choroby byly podány dostatečné doplňující dávky vitamínu D a vápníku (viz také bod 4.2). Ve studii prevence klinických fraktur po nedávné fraktuře kyčle se hladiny vitamínu D rutinně neměřily, avšak většina pacientů obdržela před podáním kyseliny zoledronové nárazovou dávku vitamínu D (viz bod 4.2).

Místní reakce

Ve velké klinické studii byly hlášeny místní reakce v místě aplikace infuze (0,7 %), jako je zčervenání, otok a/nebo bolest, po podání kyseliny zoledronové.

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti, především u onkologických pacientů, kteří byli léčeni přípravky, které inhibují resorpci kostí, včetně kyseliny zoledronové (viz bod 4.4). Ve velké klinické studii se 7736 pacienty byla hlášena osteonekróza čelisti u jednoho pacienta léčeného kyselinou zoledronovou a u jednoho pacienta léčeného placebem. Případy OČ byly hlášeny v postmarketingovém období u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou.

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 jsou omezené. Pacienty, kterým byly podány vyšší dávky než doporučené, je nutné pečlivě sledovat. V případě předávkování vedoucího ke klinicky významné hypokalcemii je možné dosáhnout obratu perorálním podáním doplňků vápníku a/nebo intravenózní infuzí glukonátu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Selektivní účinek bisfosfonátů na kost je založen na jejich vysoké afinitě k minerální kosti.

Hlavním molekulovým cílem kyseliny zoledronové v osteoklastu je enzym farnesyl-pyrofosfát-syntáza. Dlouhodobé působení kyseliny zoledronové lze přičíst její vysoké vazebné afinitě k aktivnímu místu farnesyl-pyrofosfát (FPP) syntázy a její silné vazebné afinitě ke kostním minerálům.

Klinická účinnost při léčbě Pagetovy choroby kostí

Kyselina zoledronová byla studována u mužských a ženských pacientů starších 30 let s primárně mírnou až středně závažnou Pagetovou chorobou kostí (průměrná hladina sérové alkalické fosfatázy v době zařazení do studie činila 2,6–3,0násobek horního limitu normálního referenčního rozmezí specifického pro daný věk) potvrzenou radiograficky.

Účinnost jedné infuze 5 mg kyseliny zoledronové oproti denní dávce 30 mg risedronátu po dobu 2 měsíců byla prokázána ve dvou 6měsíčních srovnávacích studiích. Po 6 měsících došlo u pacientů léčených kyselinou zoledronovou k odpovědi u 96 % (169/176) a k normalizaci sérové alkalické

fosfatázy (SAP) u 89 % (156/176) v porovnání s risedronátem, kde bylo odpovědi dosaženo u 74 % (127/171) a normalizace SAP u 58 % (99/171) (všechny $p < 0,001$).

Ve sloučených výsledcích bylo u kyseliny zoledronové a risedronátu pozorováno podobné snížení skóre intenzity bolesti a interference bolesti oproti výchozí hodnotě během 6 měsíců.

Pacienti, kteří byli klasifikováni jako odpovídající na léčbu na konci 6měsíční hlavní studie, byli způsobilí k zařazení do prodlouženého období následného sledování. Ze 153 pacientů léčených kyselinou zoledronovou a 115 pacientů léčených risedronátem, kteří byli zařazení do prodloužené observační studie, byl podíl pacientů, jež ukončili období prodlouženého sledování v důsledku nutnosti opakované léčby (na základě klinického posudku), po mediánu trvání sledování 3,8 let od okamžiku podání dávky, vyšší u risedronátu (48 pacientů, neboli 41,7 %) v porovnání s kyselinou zoledronovou (11 pacientů, neboli 7,2 %). Průměrná doba ukončení období prodlouženého sledování v důsledku nutnosti opakované léčby Pagetovy choroby od podání úvodní dávky byla delší u kyseliny zoledronové (7,7 let) než u risedronátu (5,1 let).

Šest pacientů, u kterých bylo dosaženo odpovědi na léčbu 6 měsíců po léčbě kyselinou zoledronovou a později u nich došlo k relapsu onemocnění během období prodlouženého sledování, bylo znovu přeléčeno kyselinou zoledronovou po průměrné době 6,5 let od původní léčby. Pět z těchto 6 pacientů mělo v 6. měsíci hodnotu SAP v normálním rozmezí (pozdní provedené sledování, LOCF).

U 7 pacientů s Pagetovou chorobou bylo provedeno histologické vyšetření kostní tkáně 6 měsíců po léčbě 5 mg kyseliny zoledronové. Výsledky kostní biopsie prokázaly kostní tkáň normální kvality bez známek poškozené remodelace kostní tkáně a bez známek poruch mineralizace. Tyto výsledky se shodovaly s biochemickými markery průkazu normalizace přestavby kostní tkáně.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím kyselinu zoledronovou u všech podskupin pediatrické populace s Pagetovou chorobou kostí (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 vedly k následujícím farmakokinetickým údajům, které byly shledány nezávislými na dávce.

Distribuce

Po zahájení infuze kyseliny zoledronové rychle stouply koncentrace léčivé látky 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.

Eliminace

Nitrožilně 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 dávek jednou za 28 dnů nebyla zjištěna akumulace léčivé látky v plazmě. Časné fáze dispozice (α a β , s výše uvedenými hodnotami $t_{1/2}$) patrně vyjadřují rychlou absorpci kostní tkáně a exkreci ledvinami.

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. Tato absorpce kostní tkáně je běžná pro všechny bisfosfonáty a dochází k ní patrně v důsledku strukturní podobnosti s pyrofosfátem. Stejně jako u ostatních bisfosfonátů je doba retence kyseliny zoledronové v kostní tkáni velmi dlouhá. 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. Bylo zjištěno, že interindividuální variabilita plazmatické clearance kyseliny byla 36 % a

intraindividuální variabilita 34 %. 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.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Nebyly provedeny žádné studie interakcí kyseliny zoledronové s jinými léčivými přípravky. Protože kyselina zoledronová není v lidském organismu metabolizována a zjistilo se, že tato látka má velmi malou nebo žádnou schopnost působit jako přímý inhibitor enzymů P450 a/nebo inhibitor enzymů P450 ireverzibilně závislý na metabolismu, je nepravděpodobné, že by kyselina zoledronová snižovala metabolickou clearanci látek, které jsou metabolizovány prostřednictvím systémů enzymů P450. Kyselina zoledronová se neváže vysokou měrou na plazmatické proteiny (váže se přibližně ze 43–55 %) a proces vázání nezávisí na koncentraci. Proto jsou interakce způsobené vytěsněním léčivých přípravků vysoce vázaných na proteiny nepravděpodobné.

Zvláštní populace (viz bod 4.2)

Porucha funkce ledvin

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearancí kreatininu – ledvinná clearance reprezentovala 75 ± 33 % clearance kreatininu. Střední hodnota u 64 hodnocených pacientů činila 84 ± 29 ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). Malá pozorovaná zvýšení $AUC_{(0-24\text{hod})}$ o přibližně 30 % až 40 % u mírné až středně závažné poruchy funkce ledvin v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin a absence akumulace léčivých přípravků po opakovaném podání bez ohledu na funkci ledvin naznačují, že úprava dávkování kyseliny zoledronové u mírné ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) a středně závažné poruchy funkce ledvin až po hodnotu clearance kreatininu 35 ml/min není nutná. Použití kyseliny zoledronové u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) je kontraindikováno vzhledem ke zvýšenému riziku selhání ledvin v této populaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Nejvyšší jednorázová intravenózní dávka, která nezpůsobila žádné úmrtí zvířat, byla u myši 10 mg/kg a u potkanů 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti. Ve studiích jednorázového podání infuze psům, byla dávka 1,0 mg/kg (6násobek doporučené terapeutické expozice u lidí na základě AUC) podaná po dobu 15 minut dobře snášena a neměla žádné účinky na ledviny.

Subchronická a chronická toxicita

Ve studiích intravenózní infuze byla prokázána renální snášenlivost kyseliny zoledronové u potkanů při dávce 0,6 mg/kg podané celkem šestkrát jako 15minutová infuze v 3denních intervalech (kumulativní dávka, která odpovídala přibližně 6násobku hladiny AUC terapeutické expozice lidí) a psi dobře snášeli pět 15minutových infuzí o dávce 0,25 mg/kg podávaných ve 2–3týdenních intervalech (kumulativní dávka, která odpovídala 7násobku terapeutické expozice u lidí). Ve studiích s intravenózním podáním bolusu klesaly dobře snášené dávky s narůstající délkou trvání studie: denní dávka 0,2 mg/kg u potkanů a 0,02 mg/kg u psů byla dobře snášena po dobu 4 týdnů, avšak pokud byla kyselina zoledronová podávána po dobu 52 týdnů, činila dobře snášená dávka pouze 0,01 mg/kg u potkanů a 0,005 mg/kg u psů.

Dlouhodobé opakované podávání v kumulativních dávkách dostatečně přesahujících maximální zamýšlenou expozici člověka vyvolalo toxikologické účinky v jiných orgánech, včetně gastrointestinálního traktu a jater, a v místě podání intravenózní infuze. Klinický význam těchto zjištění není znám. Nejčastějším nálezem po opakovaném podání studovaných dávek zvířatům v době růstu byl téměř při všech dávkách nárůst spongiózní tkáně v metafýzách dlouhých kostí, což je odrazem farmakologické antiresorpční aktivity této sloučeniny.

Reprodukční toxicita

Byly provedeny teratologické studie u dvou druhů, obě při subkutánním podání. Teratogenita byla pozorována u potkanů při dávkách $\geq 0,2$ mg/kg a projevovala se externími, viscerálními a skeletálními malformacemi. U potkanů byla pozorována při nejnižší testované dávce (0,01 mg/kg tělesné hmotnosti) dystokie. U králíků nebyly pozorovány žádné teratologické účinky ani účinky na embryo/fetus, přestože byla při dávce 0,1 mg/kg zaznamenána toxicita pro matku v důsledku snížení hladiny vápníku v séru.

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

Tento léčivý přípravek nesmí přijít do styku s roztoky obsahujícími vápník. Přípravek Zoledronic Acid Hospira nesmí být mísen ani podáván intravenózně s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený vak: 2 roky

Po otevření: 24 hodin při 2 °C – 8 °C

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. 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.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6. 3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

100ml polypropylenové vaky s polypropylenovým šroubovacím portem opatřeným uzávěrem, s polyester/polypropylenovým přebalem

Velikost balení

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Určeno pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Smí se použít pouze čirý roztok bez obsahu částic a zbarvení.

Pokud je přípravek uchováván v chladničce, nechte chlazený roztok před podáním vytemperovat na pokojovou teplotu. Při přípravě infuze musí být dodržena aseptická technika.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/800/004

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>.