

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zomikos 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička s obsahem 5 ml koncentrátu obsahuje acidum zoledronicum 4mg

Jeden ml koncentrátu obsahuje acidum zoledronicum (jako acidum zoledronicum monohydricum, což odpovídá acidum zoledronicum 0,8 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Prevence kostních příhod (patologické zlomeniny, míšní komprese, radiační nebo chirurgická léčba kostí nebo hyperkalcemie vyvolané nádorem) u dospělých pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti.
- Léčba dospělých pacientů s hyperkalcemií vyvolanou nádorovým onemocněním (TIH).

4.2 Dávkování a způsob podání

Zomikos musí být předepisována a podávána pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s intravenózním podáváním bisfosfonátů. Pacienti léčení přípravkem Zomikos 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 v prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilým maligním onemocněním zasahujícím kosti je 4 mg kyseliny zoledronové každé 3 až 4 týdny.

Pacientům by také měl být perorálně podán denně doplněk 500 mg kalcia a 400 IU vitamínu D denně.

Při rozhodování o léčbě pacientů s kostními metastázami pro prevenci kostních příhod je nutno vzít v úvahu, že se účinky léčby projeví za 2-3 měsíce.

Léčba TIH

Dospělí a starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

TIH:

Léčba přípravkem Zomikos u TIH pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být zvážena pouze po posouzení rizik a přínosů léčby. Pacienti se sérovým kreatininem > 400 μmol/l nebo > 4,5 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni. Úprava dávky není nutná u pacientů s TIH se sérovým kreatininem < 400 μmol/l nebo < 4,5 mg/dl (viz bod 4.4).

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

Při zahájení léčby přípravkem Zomikos u pacientů s mnohočetným myelomem nebo metastatickými kostními lézemi od solidních nádorů, má být stanoven sérový kreatinin a clearance kreatininu (Cl_{Cr}). Clearance kreatininu se vypočte ze sérového kreatininu pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce. Přípravek Zomikos se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin před zahájením léčby, který je definován pro tuto populaci jako $Cl_{Cr} < 30$ ml/min. Z klinických studií s kyselinou zoledronovou byli vyloučeni pacienti se sérovým kreatininem > 265 μmol/l nebo > 3,0 mg/dl.

U pacientů s kostními metastázami s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin před zahájením léčby, která je definována pro tuto populaci jako Cl_{Cr} 30-60 ml/min, je doporučená dávka přípravku Zomikos následující (viz též bod 4.4):

Výchozí clearance kreatininu (ml/min)	Doporučená dávka přípravku Zomikos*
> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg*
40-49	3,3 mg*
30-39	3,0 mg*

* Dávky byly vypočteny z předpokladu, že cílová AUC je 0,66 (mg·hod/l) ($Cl_{Cr} = 75$ ml/min).

Snížením dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin se očekává dosažení stejného AUC jako u pacientů s clearance kreatininu 75 ml/min.

Po zahájení léčby má být sérový kreatinin měřen před každou dávkou přípravku Zomikos a léčba má být přerušena, pokud se funkce ledvin zhorší. V klinických studiích bylo renální zhoršení definováno následovně:

- U pacientů s normální výchozí hodnotou sérového kreatininu (< 1,4 mg/dl nebo < 124 μmol/l) zvýšení o 0,5 mg/dl nebo 44 μmol/l;
- U pacientů s abnormální výchozí hodnotou kreatininu (> 1,4 mg/dl nebo > 124 μmol/l) zvýšení o 1,0 mg/dl nebo 88 μmol/l.

V klinických studiích bylo v léčbě kyselinou zoledronovou pokračováno jen v případě, že se hodnoty kreatininu vrátily do rozmezí 10 % od výchozí hodnoty (viz bod 4.4). Léčba přípravkem Zomikos by měla být obnovena ve stejných dávkách jako před přerušением léčby.

Pediatrická populace

Použití kyseliny zoledronové u dětských pacientů bylo studováno ve 2 klinických studiích v léčbě těžké osteogenesis imperfecta (viz bod 5.1). Přípravek Zomikos nemá být používán u dětí kvůli bezpečnosti a účinnosti (viz body 4.4 a 5.1). Bezpečnost a účinnost kyseliny zoledronové u dětí ve věku 1 rok až 17 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.4 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Intravenózní podání

Zomikos 4 mg koncentrát pro infuzní roztok, dále naředěný ve 100 ml (viz bod 6.6), má být podáván jako jednorázová intravenózní infuze po dobu alespoň 15 minut.

Rekonstituovaný roztok přípravku Zomikos se nesmí mísit s infuzními roztoky obsahující vápník nebo jiné dvojmocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok, a musí být podáván odděleně jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou. U pacientů s mírnou až střední poruchou funkce ledvin se doporučuje snížení dávky přípravku Zomikos (viz bod "Dávkování" výše v textu a bod 6.3).

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Použité množství koncentráту musí být dále naředěno ve 100 ml sterilního 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného nebo v 5% roztoku glukózy. Dávka musí být podána v jedné intravenózní infuzi po dobu nejméně 15 minut.

Instrukce pro přípravu redukováných dávek přípravku Zomikos

Použijte odpovídající objem koncentráту dle potřeby, jak je uvedeno dále:

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

Pacienti musí být dostatečně hydratováni před a po podání přípravku Zomikos.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecné

Stav pacientů musí být posouzen před podáním přípravku Zomikos, aby byla zajištěna dostatečná hydratace.

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

Po zahájení terapie přípravkem Zomikos musí být pečlivě sledovány standardní metabolické parametry související s hyperkalcemií, jako jsou sérové hladiny kalcia, fosfátu a magnesia. V případě výskytu hypokalcemie, hypofosfatemie nebo hypomagnesemie je nezbytná krátkodobá doplňková terapie. Pacienti s neléčenou hyperkalcemií mají obvykle do jisté míry porušenou funkci ledvin, proto je nutné uvažovat o pečlivém sledování ledvinných funkcí.

Zomikos obsahuje stejnou léčivou látku jako Aclasta (kyselina zoledronová). Pacienti léčení přípravkem Zomikos nemají být současně léčeni přípravkem Aclasta nebo jinými bisfosfonáty, protože kombinované účinky těchto látek nejsou známy.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s TIH a zjištěným zhoršováním funkcí ledvin musí být velmi dobře posouzen jejich stav a zváženo, zda přínos léčby přípravkem Zomikos převáží možné riziko léčby.

Při rozhodnutí léčit pacienty s kostními metastázami pro prevenci kostních příhod se má vzít v úvahu, že nástup léčebného účinku je za 2 až 3 měsíce.

Stejně jako u jiných bisfosfonátů, léčba kyselinou zoledronovou byla spojena s hlášením poruch funkce ledvin. Mezi faktory, které mohou zvyšovat riziko zhoršení funkce ledvin, patří dehydratace a již existující porucha funkce ledvin, opakované cykly podávání kyseliny zoledronové nebo jiných bisfosfonátů stejně jako jiných nefrotoxických léčivých přípravků. Přestože je toto riziko sníženo při podávání kyseliny zoledronové v dávce 4 mg po dobu delší než 15 minut, může se poškození ledvin přesto vyskytnout. Bylo hlášeno zhoršení funkce ledvin a progresse do ledvinného selhání s nutností dialýzy u pacientů po úvodní nebo jednorázové dávce 4 mg kyseliny zoledronové. Zvýšení kreatininu

v séru se může u některých pacientů vyskytnout po opakovaném podání přípravku Zomikos v dávkách, doporučených k prevenci kostních příhod, i když méně často.

Před každou aplikací přípravku Zomikos musí být pacientům stanovena hladina sérového kreatininu. U pacientů s kostními metastázami a s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin se doporučuje zahájit léčbu nižšími dávkami kyseliny zoledronové dle doporučení. U pacientů, u kterých bylo v průběhu léčby prokázáno zhoršení funkce ledvin, musí být léčba přípravkem Zomikos přerušena do doby, než se hladina sérového kreatininu vrátí na hodnoty, které se nebudou lišit o více než 10 % od výchozí hodnoty. Léčba přípravkem Zomikos má pokračovat stejnou dávkou, jaká byla podávána před přerušením léčby.

Vzhledem k možnému vlivu kyseliny zoledronové na funkci ledvin se pro nedostatek klinických údajů o bezpečnosti podávání u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin již před zahájením léčby (v klinických studiích definovaných hladinou 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 u těchto pacientů (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min}$) se podávání přípravku Zomikos pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin nedoporučuje.

Porucha funkce jater

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je k dispozici jen omezené množství klinických údajů, a proto nemohlo být dáno specifické doporučení pro tuto skupinu pacientů.

Osteonekróza čelisti

U pacientů používajících kyselinu zoledronovou byly v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh méně často hlášeny případy osteonekrózy čelisti (OČ).

U pacientů s nehojícími se 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 doporučené zubní vyšetření s případným preventivním ošetřením a individuálním vyhodnocením poměru prospěchu-rizika.

Při vyhodnocení individuálního rizika vzniku OČ mají být zvažovány následující rizikové faktory:

- Účinnost bisfosfonátů (vyšší riziko pro vysoce účinné látky), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávka bisfosfonátů
- Maligní nádorové onemocnění, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření
- Konkomitantní terapie: chemoterapie, inhibitory angiogeneze (viz bod 4.5), radioterapie krku a hlavy, kortikosteroidy
- Stomatologická onemocnění v anamnéze, špatná ústní hygiena, periodontální onemocnění, invazivní stomatologické zákroky (např. extrakce zubů) a špatně naléhající zubní protézy

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby během léčby přípravkem Zomikos udržovali dobrou ústní hygienu, 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 osteonekróza čelisti vyvine během bisfosfonátové léčby, může stomatologický výkon zhoršit stav. Neexistují data, která by dokládala, že 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 zvaženo

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 pacientů s nádorem léčených přípravkem Zomikos.

Bolesti muskuloskeletálního systému

Z postmarketingových zkušeností byly hlášeny silné a občas zneschopňující bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů u pacientů užívajících bisfosfonáty. Nicméně tato hlášení byla řídká. Doba do počátku nástupu projevů nežádoucích účinků od zahájení léčby je různá, od jednoho dne až po několik měsíců. Většinou pacientů se od příznaků ulevilo po přerušení léčby. Podskupina pacientů zaznamenala opětovný návrat symptomů poté, co byla znovu léčena stejným lékem nebo jiným bisfosfonátem.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísle, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta. Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísle, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

Hypokalcemie

U pacientů léčených přípravkem Zomikos byla hlášena hypokalcemie. V důsledku těžké hypokalcemie byly hlášeny srdeční arytmie a neurologické nežádoucí účinky (zahrnující křeče, hypoestézi a tetanii). Byly hlášeny případy závažné hypokalcemie vyžadující hospitalizaci. V některých případech může být hypokalcemie život ohrožující (viz bod 4.8). Při podávání přípravku Zomikos spolu s léčivými přípravky, které mohou způsobit hypokalcemii, je nutné dbát opatrnosti, protože mohou mít synergní účinek vyústějící v závažnou hypokalcemii (viz bod 4.5). Před zahájením léčby přípravkem Zomikos má být změřena hladina vápníku v séru a upravena hypokalcemie. Pacientům má být dodáváno přiměřené množství vápníku a vitamínu D.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinických studiích byla kyselina zoledronová podávána souběžně s běžně používanými protinádorovými léky, diuretiky, antibiotiky a analgetiky, aniž by byl pozorován výskyt klinicky zřejmých interakcí. Při studiu *in vitro* (viz bod 5.2) nebyla patrná vazba zoledronové kyseliny na plazmatické bílkoviny, ani nebyla zjištěna inhibice lidských P450 enzymů, ale žádná klinická studie interakcí nebyla provedena. Při souběžné aplikaci bisfosfonátů s aminoglykosidy, kalcitoninem nebo kličkovými (loop) diuretiky se doporučuje zvláštní opatrnost, protože může dojít k aditivnímu účinku těchto léků, s následným snížením hladiny kalcia v séru na delší dobu, než je žádoucí (viz bod 4.4). Opatrnost je také nutná, pokud je kyselina zoledronová indikována společně s jinými potenciálně

nefrotoxickými léčivými přípravky. Je také nutné věnovat zvýšenou pozornost možnému vývoji hypomagnesemie během léčby.

U pacientů s mnohočetným myelomem může být zvýšené riziko poškození ledvin, pokud jsou podávány intravenózní bisfosfonáty v kombinaci s thalidomidem.

Opatrnost je nutná, pokud je přípravek Zomikos 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 provedené s kyselinou zoledronovou na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Zomikos nemá být během těhotenství podáván. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění.

Kojení

Není známo, zda je kyselina zoledronová vylučována do mateřského mléka. Zomikos je kontraindikován u kojících matek (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, které je možné považovat za součást inhibice metabolisme vápníku v kostech, což se projevilo peripartální hypokalcemií (skupinovým účinkem bisfosfonátů), dystocií a časným ukončením studie. Z tohoto důvodu nemohl být určen konečný vliv kyseliny zoledronové na fertilitu lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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, myalgií, ztuhlost a artritidu s následnými otoky kloubů; tyto příznaky obvykle ustupují během několika dní (viz popis vybraných nežádoucích účinků).

Následují významná identifikovaná rizika kyseliny zoledronové ve schválených indikacích: Porucha funkce ledvin, osteonekróza čelisti, reakce akutní fáze, hypokalcemie, fibrilace síní, anafylaxe, intersticiální onemocnění plic. Frekvence pro každé z těchto identifikovaných rizik jsou uvedeny v Tabulce 1.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky, uvedené níže v tabulce 1, byly získány z klinických studií a postmarketingového sledování převážně při dlouhodobé léčbě kyselinou zoledronovou v dávce 4 mg:

Tabulka 1

Podle frekvence výskytu byly nežádoucí účinky řazeny od nejčastěji se vyskytujících, pomocí 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).

Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté:	Anemie
Méně časté:	Trombocytopenie, leukopenie
Vzácné:	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Hypersenzitivní reakce
Vzácné	Angioneurotický edém
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku
Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesti hlavy
Méně časté:	Závratě, parestezie, dysgeusie, hypoestezie, hyperestezie, tremor, ospalost
Velmi vzácné:	Křeče, 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 kolapsu
Vzácné	Bradykardie, srdeční arytmie (v důsledku hypokalcemie)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Dušnost, kašel, bronchokonstrikce
Vzácné:	Intersticiální onemocnění plic
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu
Méně časté:	Průjem, zácpa, bolesti břicha, dyspepsie, stomatitida, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté:	Svědění, vyrážka (včetně erytematózní a makulární vyrážky), zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté:	Bolestivost kostí, svalů, kloubů, generalizovaná bolest
Méně časté:	Svalové křeče, osteonekróza čelisti
Velmi vzácné	Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) a jiných částí skeletu zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Porucha funkce jater
Méně časté:	Akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie
Vzácné:	Získaný Fanconioho syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté:	Horečka, chřipce podobné příznaky (včetně únavy, třesavky, malátnosti a návalů horka)

Méně časté:	Astenie, periferní otoky, reakce v místě vpichu (včetně bolesti, podráždění, otoku, zatuhnutí), bolest na hrudi, zvýšení tělesné hmotnosti, anafylaktická reakce/šok, kopřivka
Vzácné:	Artritida a otok kloubů jako symptom reakce akutní fáze
<i>Vyšetření</i>	
Velmi časté:	Hypofosfatemie
Časté:	Zvýšení kreatininu a urey v krvi, hypokalcemie
Méně časté:	Hypomagnesemie, hypokalemie
Vzácné:	Hyperkalemie, hypernatremie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce ledvin

Léčba kyselinou zoledronovou byla spojena s hlášením renální dysfunkce. V poolované analýze bezpečnostních dat získaných v registračních studiích kyseliny zoledronové podávané k předcházení kostních příhod u dospělých pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihující kosti byly četnosti poruch nežádoucích účinků spojených s poruchou funkce ledvin vzniklé v možné souvislosti 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 %). Faktory, které mohou zvýšit potenciál ke zhoršení funkce ledvin, zahrnují dehydrataci, již existující poškození ledvin, mnohočetné cykly kyseliny zoledronové nebo jiných bisfosfonátů, stejně jako souběžné užívání nefrotoxických léčivých přípravků nebo zkrácení doby infuze, než je doporučeno. Zhoršení funkce ledvin, progresse k renálnímu selhání a dialýze byly hlášeny u pacientů po počáteční dávce nebo jednotlivé dávce 4 mg kyseliny zoledronové (viz bod 4.4).

Osteonekróza čelisti

Byly popsány případy osteonekrózy čelisti převážně u onkologických pacientů léčených léčivými přípravky inhibujícími kostní resorpci, jako je přípravek Zomikos (viz bod 4.4). Mnoho těchto pacientů také dostávalo chemoterapii a kortikosteroidy a mělo příznaky lokální infekce včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala onkologických pacientů po extrakci zubu nebo jiném stomatochirurgickém výkonu.

Fibrilace síní

V jedné 3leté, randomizované, dvojitě zaslepené kontrolované studii, která hodnotila účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové 5 mg podávané jednou ročně oproti placebo při léčbě postmenopauzální osteoporózy (PMO), byl celkový výskyt fibrilace síní 2,5 % (96 z 3862) u pacientů používajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 1,9 % (75 z 3852) u pacientů s placebem. Poměr vážných případů fibrilace síní byl 1,3 % (51 z 3862) u pacientů používajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 0,6 % (22 z 3852) u pacientů používajících placebo. Tento nežádoucí účinek pozorovaný ve studii nebyl zaznamenán v jiných studiích s kyselinou zoledronovou, včetně studií s kyselinou zoledronovou 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, myalgie, bolest hlavy, bolest končetin, nauzeu, zvracení, průjem, artralgie a artritidu s následným otokem kloubů. Nastupuje ≤ 3 dny po infuzi kyseliny zoledronové a reakce je také známá pod názvy “flu-like syndrom” (syndrom podobný chřipce) nebo “post-dose” syndrom (příznaky po podání dávky).

Atypické zlomeniny femuru

Po uvedení přípravku 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 křeče, hypoestézii 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, kteří dostali vyšší dávky, než je dávka doporučená (viz bod 4.2), musí být pečlivě sledováni, protože byla pozorována porucha funkce ledvin (včetně renálního selhání) a odchylky v hladinách sérových koncentrací elektrolytů (včetně vápníku, fosforu a hořčíku). V případě hypokalcemie se dle klinické indikace může podat infuze kalcium-glukonátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí, bisfosfonáty,

ATC kód: M05 BA 08

Zoledronová kyselina patří do skupiny bisfosfonátů, které působí primárně v kostech. Je to inhibitor osteoklastické resorpce kostí.

Selektivní působení bisfosfonátů v kostech spočívá v jejich vysoké afinitě k mineralizované kosti, ale přesný molekulární mechanismus účinku vedoucího k inhibici osteoklastické aktivity zůstává stále neobjasněn. V dlouhodobých studiích na zvířatech inhibovala kyselina zoledronová kostní resorpci bez nežádoucího ovlivnění tvorby, mineralizace nebo mechanických vlastností kostí.

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

- *in vivo*: Inhibice osteoklastické kostní resorpce, která ovlivňuje vnitřní mikroprostředí kostní dřene a zhoršuje tak podmínky pro růst nádorových buněk, antiangiogenetický účinek, analgetický účinek.
- *in vitro*: Inhibice osteoblastické proliferace, přímý cytostatický a pro-apoptický účinek na nádorové buňky, synergický cytostatický účinek spolu s ostatními protinádorovými léky, antiadhezivní/antiinvazivní působení.

Výsledky klinických studií prevence kostních příhod u pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihující kosti

První randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie srovnávala kyselinu zoledronovou 4 mg s placebem v prevenci kostních příhod (SREs = Skeletal Related Events) u

pacientů s karcinomem prostaty. Kyselina zoledronová 4 mg významně snížila počet pacientů, u kterých došlo k výskytu alespoň jedné kostní příhody (SRE), prodloužila medián času do první SRE o > 5 měsíců a snížila roční výskyt příhod na pacienta – míru onemocnění kostí. Analýzy mnohočetných příhod ukázaly, ve srovnání s placebem, 36% snížení rizika vývoje SREs ve skupině s kyselinou zoledronovou v dávce 4 mg. Pacienti dostávající kyselinu zoledronovou 4 mg hlásili nižší nárůst bolestivosti než ti, kteří dostávali placebo, rozdíl dosáhl významnosti v měsících 3, 9, 21 a 24. U pacientů dostávajících kyselinu zoledronovou 4 mg byl nižší výskyt patologických zlomenin. U pacientů s blastickými lézemi byl léčebný efekt méně zřejmý. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2.

V druhé studii, kdy byly zahrnuty solidní nádory jiné než karcinomy prsu a prostaty, snížila kyselina zoledronová 4 mg významně počet pacientů s SRE a prodloužila medián času do první kostní příhody na > 2 měsíce a snížila poměr kostní morbidity. Analýza mnohočetných příhod ukázala 30,7 % snížení rizika ve vývoji kostních příhod ve skupině léčené kyselinou zoledronovou 4 mg ve srovnání s placebem. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti (pacienti s karcinomem prostaty a hormonální léčbou)

	Jakákoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiační léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procento pacientů s SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-hodnota	0,028		0,052		0,119	
Median SRE (dny)	488	321	NR	NR	NR	640
p-hodnota	0,009		0,020		0,055	
Míra postižení kostí	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p- hodnota	0,005		0,023		0,060	
Snížení rizika mnohočetných příhod ** (%)	36		NA	NA	NA	NA
p- hodnota	0,002		NA		NA	

* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

** Všechny kostní příhody, celkový počet stejně jako doba do každé události během studie

NR Nebylo dosaženo

NA Není aplikovatelné

Tabulka 3: Výsledky účinnosti (solidní nádory jiné než nádory prsu a prostaty)

	Jakékoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiační léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procento pacientů s SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-hodnota	0,039		0,064		0,173	
Median SRE (dny)	236	155	NR	NR	424	307
p- hodnota	0,009		0,020		0,079	

Míra postižení kostí	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p- hodnota	0,012		0,066		0,099	
Snížení rizika mnohočetných příhod ** (%)	30,7		NA	NA	NA	NA
p- hodnota	0,003		NA		NA	

* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

** Všechny kostní příhody, celkový počet stejně jako doba do každé události během studie

NR Nebylo dosaženo

NA Nebylo aplikovatelné

V randomizované dvojité zaslepené studii fáze III, byla srovnávána kyselina zoledronová 4 mg nebo 90 mg pamidronátu při podávání každý 3. až 4. týden pacientům s mnohočetným myelomem nebo karcinomem prsu s nejméně jednou kostní lézí. Výsledky ukázaly, že kyselina zoledronová 4 mg měla v prevenci SREs srovnatelnou účinnost jako 90 mg pamidronátu. Analýza mnohočetných příhod odhalila významné snížení rizika u pacientů léčených kyselinou zoledronovou 4 mg o 16 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali pamidronát. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti (pacienti s nádorem prsu a mnohočetným myelomem)

	Jakákoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiační léčba kostí	
	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
Procento pacientů s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-hodnota	0,198		0,653		0,037	
Median SRE (dny)	376	356	NR	714	NR	NR
p- hodnota	0,151		0,672		0,026	
Míra postižení kostí	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p- hodnota	0,084		0,614		0,015	
Snížení rizika mnohočetných příhod ** (%)	16		NA	NA	NA	NA
p- hodnota	0,030		NA		NA	

* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

** Všechny kostní příhody, celkový počet stejně jako doba do každé události během studie

NR Nebylo dosaženo

NA Nebylo aplikovatelné

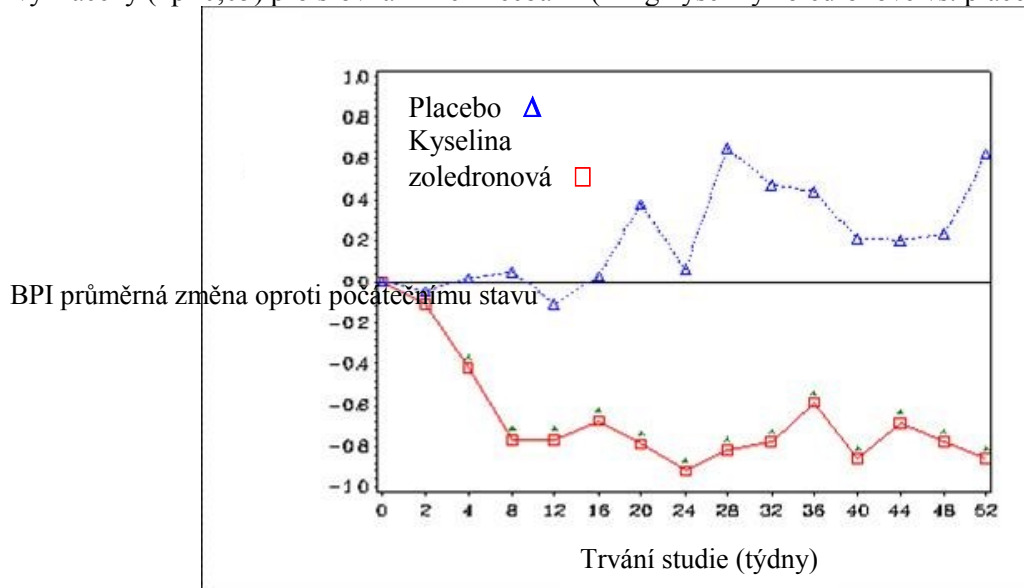
Ve dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii byla kyselina zoledronová studována u 228 pacientů s dokumentovanými kostními metastázami u karcinomu prsu, byl hodnocen účinek kyseliny zoledronové na riziko vzniku kostních příhod (SRE) počítané jako poměr celkového počtu kostních příhod (vyjma hyperkalcemie a po zohlednění předchozích zlomenin) vůči celkovému sledovanému období. Pacienti dostávali po dobu jednoho roku každé čtyři týdny buď 4 mg kyseliny zoledronové nebo placebo. Pacienti byli rovnoměrně rozděleni do skupin léčených kyselinou zoledronovou nebo placebem.

Podíl SRE (kostní příhody/osoba rok) byl 0,628 u kyseliny zoledronové a 1,096 u placeba. Poměr pacientů s nejméně jednou příhodou SRE (vyjma hyperkalcemie) byl 29,8 % ve skupině léčené kyselinou zoledronovou proti 49,6 % ve skupině s placebem (p=0,003). Medián času do zjištění první

příhody SRE nebyl v rámci léčby kyselinou zoledronovou na konci studie dosažen a byl signifikantně prodloužen ve srovnání s placebem ($p=0,007$). Kyselina zoledronová snížila riziko příhod SRE o 41 % dle analýz mnohočetných příhod (podíl rizika=0,59, $p=0,019$) ve srovnání s placebem.

Za 4 týdny léčby ve skupině léčené kyselinou zoledronovou bylo v každém následujícím měření v průběhu léčby pozorováno statisticky významné zlepšení v hodnocení bolesti (použitím Brief Pain Inventory BPI) ve srovnání s placebem (obrázek 1). Hodnocení bolesti ve skupině s kyselinou zoledronovou bylo konzistentně pod úrovní počátečního stavu a bylo provázeno trendem snížení užívání analgetik.

Obrázek 1. Průměrné změny oproti výchozímu stavu dle BPI skóre. Statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny ($*p<0,05$) pro srovnání mezi léčbami (4 mg kyseliny zoledronové vs. placebo)



Výsledky klinického hodnocení léčby TIH

V klinických studiích bylo u hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním (TIH) demonstrováno, že působení kyseliny zoledronové je charakterizováno poklesem hladiny kalcia v séru a vylučování kalcia močí. V fázi I studie pro vyhledávání dávky u pacientů s mírnou až střední hyperkalcemií indukovanou nádorovým onemocněním (TIH), byly testovány účinné dávky v rozmezí přibližně 1,2–2,5 mg.

Aby byly zhodnoceny účinky 4 mg kyseliny zoledronové 90 mg proti pamidronátu, byly výsledky dvou pilotních multicentrických studií u pacientů s TIH kombinovány v předem plánované analýze. Po dávce kyseliny zoledronové 8 mg byla rychlejší normalizace hodnot kalcia v séru pozorována již 4. den a po dávce 4 mg a 8 mg kyseliny zoledronové i 7. den. Byla pozorována následující míra odpovědi:

Tabulka 5: Procento kompletních odpovědí ve dnech v kombinovaných TIH studiích

	Den 4	Den 7	Den 10
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 %

*p- hodnota značí statistickou významnost proti pamidronátu.

Medián doby k dosažení normokalcemie byl 4 dny. Medián doby do relapsu (znovuzvýšení albumin korigované hladiny kalcia v séru na $\geq 2,9$ mmol/l) byl u pacientů léčených kyselinou zoledronovou 30 až 40 dnů proti 17 dnům u pacientů léčených pamidronátem 90 mg (p -hodnoty: 0,001 pro 4 mg a 0,007 pro 8 mg kyseliny zoledronové). Mezi dvěma dávkami kyseliny zoledronové nebyl nalezen statistický rozdíl.

V klinických studiích 69 pacientů s relapsem nebo refrakteritou na počáteční léčbu (kyselina zoledronová 4 mg, 8 mg nebo pamidronát 90 mg) bylo přeléčeno 8 mg kyseliny zoledronové. Frekvence odpovědí byla u těchto pacientů přibližně 52 %. Pro srovnání s dávkou 4 mg kyseliny zoledronové nejsou dostupné údaje, protože tito pacienti byli přeléčeni pouze dávkou 8 mg kyseliny zoledronové.

V klinických studiích, provedených u pacientů s hyperkalcemií indukovanou nádorovým onemocněním (TIH), byl celkový bezpečnostní profil mezi všemi 3 léčenými skupinami (kyselina zoledronová 4 a 8 mg a pamidronát 90 mg) podobný v typech i závažnosti.

Pediatrická populace

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

Účinky intravenózně podávané kyseliny zoledronové v léčbě těžké formy osteogenesis imperfecta (typ I, III a IV) u pediatrických pacientů (věk 1 až 17 let) byly srovnány s intravenózně podávaným pamidronátem v jedné mezinárodní, multicentrické, randomizované, otevřené studii se 74 pacienty rameni s kyselinou zoledronovou a 76 pacienty v rameni s pamidronátem. Doba léčby ve studii byla 12 měsíců, léčbě předcházelo 4-9 týdnů období screeningu, během kterých byla po dobu nejméně 2 týdnů podávána suplementace vitamínu D a kalcia. V klinické studii byli pacienti ve věku 1 až méně než 3 roky léčeni dávkou 0,025 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,35 mg) každé 3 měsíce a pacienti ve věku 3-17 let byli léčeni dávkou 0,05 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,83 mg) každé 3 měsíce. Studie byla prodloužena za účelem vyhodnocení dlouhodobé celkové a renální bezpečnosti podávání kyseliny zoledronové jednou nebo dvakrát ročně v průběhu 12 měsíců prodloužené léčby u dětí, které dokončily 1 rok léčby kyselinou zoledronovou nebo pamidronátem v základní studii.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo sledování procentuální změny původního stavu kostní denzity bederní páteře (BMD) po 12 měsících léčby. Očekávané účinky léčby na BMD byly podobné, ale design studie nebyl dostatečně robustní k průkazu non-inferiority kyseliny zoledronové. Především nedošlo k jasnému prokázání účinnosti na výskyt zlomenin nebo bolesti. Nežádoucí účinky zlomenin dlouhých kostí dolních končetin byly hlášeny u přibližně 24 % (femur) a 14 % (tibia) pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta léčených kyselinou zoledronovou oproti 12 % a 5 % pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta léčených pamidronátem, bez ohledu na typ poruchy a kauzalitu, ale souhrnný výskyt zlomenin u pacientů léčených kyselinou zoledronovou a pamidronátem byl srovnatelný: 43 % (32/74) oproti 41 % (31/76). Vyhodnocení rizika zlomenin je ztíženo tím, že zlomeniny jsou častým jevem u pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta jako součást průběhu onemocnění.

Nežádoucí účinky sledované u této populace byly podobné účinkům dříve zjištěným u dospělých pacientů s pokročilými malignitami ovlivňujícími kosti (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky řazené podle četností jsou uvedené v Tabulce 6. Je použita následující konvenční klasifikace: 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).

Table 6: Nežádoucí účinky sledované u pediatrických pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta¹

Poruchy nervového systému	Časté:	Bolesti hlavy
Srdeční poruchy	Časté:	Tachykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté:	Nazofaryngitida
Gastrointestinální poruchy		

	Velmi časté:	Zvracení, neusea
	Časté:	Bolesti břicha
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
	Časté:	Bolestivost končetin, artralgie, bolesti svalů a kostí
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Velmi časté:	Pyrexie, únava
	Časté:	Reakce akutní fáze, bolest
Vyšetření		
	Velmi časté:	Hypokalcemie
	Časté:	Hypofosfatemie

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

U pediatrických pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta se zdá být použití kyseliny zoledronové v porovnání 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 kyselinou zoledronovou u všech podskupin pediatrické populace při léčbě hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním a prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihujícího kosti (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Po zahájení infuze kyseliny zoledronové stoupá rychle koncentrace kyseliny zoledronové v plazmě a dosahuje vrcholu před ukončením infuze, následuje rychlý pokles a za 4 hodiny je koncentrace v plazmě < 10 % vrcholové koncentrace. Za 24 hodin klesne hladina v plazmě na < 1 % a pak následuje dlouhé období nízké koncentrace, která nepřesahuje 0,1 % vrcholové koncentrace, před druhou infuzí kyseliny zoledronové 28. den.

Kyselina zoledronová podaná intravenózní infuzí je vylučována třífázovým procesem: rychlé dvojfázové mizení z krevního oběhu s poločasem $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodiny je následováno dlouhou fází vylučování s terminálním poločasem vylučování $t_{1/2\gamma}$ 146 hodin. Po opakovaném podání za 28 dnů nebyla pozorována akumulace kyseliny zoledronové v plazmě. Kyselina zoledronová není metabolizována a je vylučována nezměněná ledvinami. Během prvních 24 hodin bylo močí vyloučeno 39 ± 16 % aplikované dávky, zatímco zbytek byl vázán převážně v kostní tkáni. Z kostní tkáně je látka velmi pomalu uvolňována zpět do krevního oběhu a vylučována ledvinami. Celková tělesná clearance je $5,04 \pm 2,5$ l/h, není závislá na dávce ani ovlivněna pohlavím, věkem, rasou a tělesnou hmotností. Prodloužení doby infuze z 5 na 15 minut způsobí na konci infuze 30% pokles koncentrace kyseliny zoledronové, ale plocha pod křivkou plazmatické koncentrace versus čas není ovlivněna.

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

U pacientů s hyperkalcemií nebo s poruchou funkce jater nejsou dostupné farmakokinetické údaje. Kyselina zoledronová neinhibuje lidské P450 enzymy *in vitro*, nevykazuje biotransformaci a ve studiích na zvířatech bylo < 3 % z aplikované dávky nalezeno ve stolici, což předpokládá, že játra nebudou hrát významnou úlohu ve farmakokinetice kyseliny zoledronové.

Renální clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearance kreatininu, renální clearance reprezentuje 75 ± 33 % clearance kreatininu, jejíž průměr byl u 64 studovaných pacientů s nádorovým onemocněním 84 ± 29 ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). Populační analýza ukázala, že u pacientů s clearance kreatininu 20 ml/min (závažná porucha funkce ledvin), nebo 50 ml/min (středně závažná

porucha) je možné odhadnout, že clearance kyseliny zoledronové by byla 37 %, nebo 72 % u pacientů, u nichž byla clearance kreatininu 84 ml/min. U pacientů se závažnou poruchou ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je dostupné jen 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

Pediatřiční pacienti

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Nejvyšší jednorázová intravenózní dávka, kdy nedošlo k žádnému úmrtí zvířat, byla pro myši 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 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 po dobu 52 týdnů byla také dobře snášena.

Nejčastějšími nálezy po opakovaném podání studovaných dávek zvířatům v době růstu bylo, téměř po všech dávkách, zvýšení spongiózy v metafýzách dlouhých kostí. Tyto nálezy reflektují farmakologické antirezorpční vlastnosti sloučeniny.

Hranice bezpečnosti z hlediska účinku na ledviny byly při dlouhodobém opakovaném parenterálním podávání experimentálním zvířatům velmi úzké. Kumulativní hladiny bez nežádoucího účinku (NOAELs = no adverse event levels) po jednorázovém podání (1,6 mg/kg) a po opakovaném podávání až po dobu 1 měsíce (0,06 až 0,6 mg/kg/den) nenaznačily působení na ledviny v dávkách ekvivalentních nebo přesahujících nejvyšší dávky určené pro humánní aplikaci. Dlouhodobé opakované podávání kyseliny zoledronové v dávkách přesahujících nejvyšší předpokládané terapeutické dávky mělo toxické účinky na jiné orgány včetně zažívacího traktu, jater, ledvin, plic a místa intravenózní injekce.

Reprodukční toxicita

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

Mutagenita a kancerogenní účinek

V provedených testech mutagenity a kancerogenity nebyl pro kyselinu zoledronovou pozorován ani mutagenní ani kancerogenní účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)

Dihydrát natrium-citrátu (E331)

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Aby se zabránilo možným inkompatibilitám, musí být Zomikos koncentrát ředěn pouze 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

Zomikos koncentrát nesmí být mísen s infuzními roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné dvojmocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok, a má být podáván jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Studie se skleněnými lahvemi, stejně jako několika typy infuzních vaků a infuzních linek vyrobených z polyvinylchloridu, polyethylenu a polypropylenu (předplněných s 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy), neprokázaly žádnou neslučitelnost s kyselinou zoledronovou.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po aseptickém naředění je doporučeno použít naředěný přípravek okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba uchovávání a podmínky před použitím v plné zodpovědnosti uživatele. Celková doba mezi naředěním, uchováváním v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C a koncem podání nesmí být delší než 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zomikos 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok se dodává v balení obsahující 1, 4 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Injekční lahvička: 6 ml plastová injekční lahvička vyrobená z cykloolefinického kopolymeru nebo 5 ml plastová injekční lahvička vyrobená z cykloolefinického polymeru uzavřená šedou fluoropolymerovou bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem s modrým plastovým flip-off uzávěrem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před aplikací musí být 5,0 ml odebraného koncentrátu z jedné lahvičky nebo objem koncentrátu odebraného podle potřeby dále zředěn 100 ml infuzního roztoku bez kalcia (0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy). Je-li roztok udržován v chladu, musí být podán až po dosažení pokojové teploty.

Další informace o nakládání s přípravkem Zomikos zahrnující instrukce o přípravě redukováných dávek jsou uvedeny v bodu 4.2.

Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup. Pouze pro jednorázové použití.

Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic a zabarvení.

Zdravotnickým pracovníkům se důrazně doporučuje, aby nelikvidovali nevyužitý přípravek Zomikos v lokálním odpadovém systému.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vipharm S.A.
A. i F. Radziwiłłow 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polsko
tel.: (+4822) 679 51 35
fax: (+4822) 678 92 87

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

87/573/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 11. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 3. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 7. 2017