

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Biely až nažltlý prášok a číre, bezfarebné rozpúšťadlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Prevencia príhod súvisiacich so skeletom (patologické zlomeniny, kompresia miechy, rádioterapia alebo chirurgický zákrok na kosti, alebo hyperkalciémia vyvolaná nádorom) u dospelých pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách.
- Liečba dospelých pacientov s hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zometu smú predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov. Pacienti liečení Zometou majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu na pripomenutie pre pacienta.

Dávkovanie

Prevencia príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách
Dospelí a starší ľudia

Odporúčaná dávka pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách je 4 mg kyseliny zoledrónovej každé 3 až 4 týždne.

Pacientom sa má perorálne podávať aj doplnok 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D denne.

Pri rozhodovaní o liečbe na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s metastázami v kostiach sa má vziať do úvahy, že účinok liečby sa prejaví za 2-3 mesiace.

Liečba TIH

Dospelí a starší ľudia

Odporúčaná dávka pri hyperkalciémii (vápnik v sére korigovaný podľa albumínu $\geq 12,0$ mg/dl alebo 3,0 mmol/l) je jednorazová dávka 4 mg kyseliny zoledrónovej.

Porucha funkcie obličiek

TIH:

O liečbe Zometou u pacientov s TIH, ktorí majú aj ťažké poškodenie funkcie obličiek, sa má uvažovať len po vyhodnotení rizík a prospešnosti liečby. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti

s kreatinínom v sére $> 400 \mu\text{mol/l}$ alebo $> 4,5 \text{ mg/dl}$. Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s TIH s kreatinínom v sére $< 400 \mu\text{mol/l}$ alebo $< 4,5 \text{ mg/dl}$ (pozri časť 4.4).

Prevenca príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách:

Pri začatí liečby Zometou u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo metastatickými léziami kostí pri solidných nádoroch sa majú stanoviť kreatinín v sére a klírens kreatinínu (CLcr). CLcr sa vypočíta zo sérového kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Použitie Zomety sa neodporúča u pacientov, ktorí majú pred začatím liečby ťažké poškodenie funkcie obličiek, definované u tejto skupiny pacientov ako CLcr $< 30 \text{ ml/min}$. Z klinických skúšaní Zomety boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére $> 265 \mu\text{mol/l}$ alebo $> 3,0 \text{ mg/dl}$.

U pacientov s metastázami v kostiach, ktorí majú pred začatím liečby mierne až stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek, definované u tejto skupiny pacientov ako CLcr $30\text{--}60 \text{ ml/min}$, sa odporúča nasledujúca dávka Zomety (pozri aj časť 4.4):

Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka Zomety*
> 60	4,0 mg kyseliny zoledrónovej
50–60	3,5 mg*kyseliny zoledrónovej
40–49	3,3 mg*kyseliny zoledrónovej
30–39	3,0 mg*kyseliny zoledrónovej

*Dávky sa vypočítali za predpokladu cieľovej AUC $0,66(\text{mg}\cdot\text{hod/l})$ (CLcr=75 ml/min). Očakáva sa, že zníženými dávkami sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek dosiahne rovnaká AUC, aká sa pozoruje u pacientov s klírensom kreatinínu 75 ml/min.

Po začatí liečby sa má stanoviť kreatinín v sére pred každou dávkou Zomety a liek sa nemá podať, ak sa zhoršila funkcia obličiek. V klinických skúšaníach sa zhoršenie funkcie obličiek definovalo ako:

- Zvýšenie o $0,5 \text{ mg/dl}$ alebo $44 \mu\text{mol/l}$ u pacientov s normálnou východiskovou hodnotou kreatinínu v sére ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ alebo $< 124 \mu\text{mol/l}$);
- Zvýšenie o $1,0 \text{ mg/dl}$ alebo $88 \mu\text{mol/l}$ u pacientov s abnormálnou východiskovou hodnotou kreatinínu ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ alebo $> 124 \mu\text{mol/l}$).

V klinických skúšaníach sa pokračovalo v liečbe Zometou, len ak sa hladina kreatinínu vrátila do rozmedzia 10% nad východiskovou hodnotou (pozri časť 4.4). V liečbe Zometou sa má pokračovať s rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 1 rok až 17 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania nadávkovanie.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Zometa 4 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok, rekonštituovaný a ďalej zriedený v 100 ml (pozri časť 6.6), sa má podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa odporúčajú znížené dávky Zomety (pozri časť „Dávkovanie“ vyššie a časť 4.4).

Pokyny na prípravu znížených dávok Zomety

Podľa potreby odoberte príslušný objem rekonštituovaného roztoku (4 mg/5 ml):

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

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Odoberaté množstvo rekonštituovaného roztoku sa musí zriediť 100 ml sterilného 0,9% m/V roztoku chloridu sodného

alebo 5% m/V roztoku glukózy. Dávka sa musí podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

Rekonštituovaný roztok Zomety sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmočné kationy, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Pacienti musia byť trvale dostatočne hydratovaní pred podaním Zomety a po ňom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pred podaním Zomety je nutné pacientov vyšetriť, aby sa overilo, či sú dostatočne hydratovaní.

U pacientov s rizikom zlyhania srdca je nutné vyvarovať sa nadbytočnej hydratácie.

Po začatí liečby Zometou sa majú starostlivo sledovať bežné metabolické parametre súvisiace s hyperkalciémiou, ako sú hladiny vápnika, fosfátu a horčíka v sére. Ak vznikne hypokalciémia, hypofosfatémia alebo hypomagneziémia, môže byť potrebná krátkodobá suplementárna liečba. Neliečení pacienti s hyperkalciémiou mávajú spravidla určitý stupeň poruchy funkcie obličiek, preto sa má zväziť starostlivé sledovanie funkcie obličiek.

Zometa obsahuje rovnaké liečivo, aké sa nachádza v lieku Aclasta (kyselina zoledrónová). Pacienti, ktorí sa liečia Zometou, sa nemajú súčasne liečiť aj Aclastou alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe.

Insuficiencia obličiek

Stav pacientov s TIH a preukázaným zhoršením funkcie obličiek je nutné patrične zhodnotiť a zväziť, či prípadná prospešnosť liečby Zometou je väčšia ako jej možné riziko.

Pri rozhodovaní o tom, či pacientom s metastázami v kostiach podať preventívnu liečbu proti príhodám súvisiacim so skeletom, treba vziať do úvahy, že účinok liečby nastupuje za 2–3 mesiace.

V súvislosti so Zometou sa zaznamenali poruchy funkcie obličiek. Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už existujúce poškodenie funkcie obličiek, viaceré liečebné cykly Zomety a iných bisfosfonátov, ako aj použitie iných nefrotoxických liekov. Hoci sa podaním kyseliny zoledrónovej v dávke 4 mg počas 15 minút toto riziko zníži, zhoršenie funkcie obličiek sa napriek tomu môže vyskytnúť. Zhoršenie funkcie obličiek, progresia do zlyhania obličiek a dialýzy boli hlásené u pacientov po začiatočnej dávke alebo jednorazovej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej. K zvýšeniu kreatinínu v sére dochádza aj u niektorých pacientov pri chronickom podávaní Zomety v odporúčaných dávkach na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom, aj keď zriedkavejšie.

Hladiny kreatinínu v sére pacientov sa majú stanoviť pred každou dávkou Zomety. Pri začatí liečby pacientov s metastázami v kostiach s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa odporúčajú nižšie dávky kyseliny zoledrónovej. Pacientom, u ktorých sa dokáže zhoršenie funkcie obličiek počas liečby, sa Zometa nemá podať. Zometa sa má znovu podať len vtedy, keď sa ich kreatinín v sére vráti do rozmedzia 10% nad východiskovou hodnotou. Liečba Zometou sa má znovu začať s rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

Vzhľadom na prípadný účinok kyseliny zoledrónovej na funkciu obličiek, nedostatok klinických údajov o bezpečnosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek na začiatku liečby (v klinických skúšaní definované ako kreatinín v sére $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ alebo $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ u pacientov s TIH a $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ alebo $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ u pacientov s rakovinou a metastázami v kostiach) a len obmedzené farmakokinetické údaje u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek na začiatku liečby (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$), použitie Zomety u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek sa neodporúča.

Insuficiencia pečene

Pretože sú dostupné len obmedzené klinické údaje o pacientoch so závažnou insuficienciou pečene, nemožno dať žiadne osobitné odporúčania pre túto skupinu pacientov.

Osteonekróza

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste (ONJ) sa zaznamenala menej často v klinických skúšaní u pacientov užívajúcich Zometu. Postmarketingové skúsenosti a literatúra naznačujú vyššiu frekvenciu hlásení ONJ na základe typu nádoru (pokročilý karcinóm prsníka, mnohopočetný myelóm). Štúdia preukázala, že ONJ bola vyššia u pacientov s myelómom v porovnaní s inými druhmi rakoviny (pozri časť 5.1).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach, s výnimkou pohotovostných lekárskeho situácií. Prehliadka chrupu s vhodnými preventívnymi dentálnymi zákrokmi a stanovenie individuálneho pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

Pri hodnotení individuálneho rizika vzniku ONJ u pacienta sa majú vziať do úvahy nasledujúce rizikové faktory:

- Účinnosť bisfosfonátu (vyššie riziko pri vysoko účinných látkach), cesta podania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka bisfosfonátu.
- Rakovina, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie.
- Súbežná liečba: chemoterapia, inhibítory angiogenézy (pozri časť 4.5), rádioterapia krku a hlavy, kortikosteroidy.
- Choroba zubov v anamnéze, nedostatočná hygiena ústnej dutiny, choroba periodontu, invazívne dentálne zákroky (napr. extrakcie zubov) a nesprávne priliehajúce zubné protézy.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby Zometou udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek symptómy týkajúce sa úst, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok. Invazívne dentálne zákroky sa počas liečby majú vykonávať iba po starostlivom zvážení a je potrebné sa im vyhnúť krátko pred podaním kyseliny zoledrónovej alebo po ňom. Dentálny chirurgický zákrok môže zhoršiť stav pacientov, u ktorých počas liečby bisfosfonátom vznikne osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú dentálne zákroky.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeľuste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrojúci lekár a zubný lekár alebo stomatológ, ktorý je odborníkom na osteonekrózu čeľuste. Má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby kyselinou zoledrónovou až do vymiznutia ochorenia a oslabenia faktorov prispievajúcich k riziku, pokiaľ je to možné.

Osteonekróza iných anatomických častí

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

Vyskytli sa tiež sporadické hlásenia o osteonekróze iných častí vrátane bedra a stehennej kosti, ktoré sa zaznamenali prevažne u dospelých pacientov s malignitami liečených Zometou.

Bolesť svalov a kostí

Po uvedení na trh bola hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť u pacientov používajúcich Zometu. Takéto hlásenia však neboli časté. Čas do nástupu symptómov sa rôznil od jedného dňa do niekoľkých mesiacov od začatia liečby. U väčšiny pacientov sa symptómy zmiernili po skončení liečby. Podsúbor pacientov mal recidívu symptómov, keď sa im znovu podala Zometa alebo iný bisfosfonát.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Hypokalcémia

U pacientov liečených Zometou sa zaznamenala hypokalcémia. Popri prípadoch závažnej hypokalcémie sa sekundárne zaznamenali srdcové arytmie a neurologické nežiaduce udalosti (vrátane kŕčov, hypoestézie a tetanie). Zaznamenali sa prípady závažnej hypokalcémie vyžadujúcej hospitalizáciu. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť hypokalcémia ohrozujúca život (pozri časť 4.8). Pri podávaní Zomety spolu s liekmi, ktoré spôsobujú hypokalcémiu, sa z dôvodu možných synergických účinkov končiacich vážnou hypokalcémiou odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby Zometou sa má stanoviť vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalcémia. Pacientom sa má podať dostatok doplnkov vápnika a vitamínu D.

Zometa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa však na zriedenie Zomety pred podaním použije roztok soli (0,9% m/V roztok chloridu sodného), dávka prijatého sodíka by bola vyššia.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických skúšaniach sa Zometa podávala súčasne s bežne používanými protinádorovými liekmi, diuretikami, antibiotikami a analgetikami bez toho, aby sa vyskytli klinicky zjavné interakcie. Kyselina zoledrónová sa *in vitro* neviaže vo významnej miere na bielkoviny plazmy a neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2), neuskutočnili sa žiadne formálne klinické interakčné štúdie.

Opatrnosť sa odporúča pri súčasnom podávaní bisfosfonátov s aminoglykozidmi, kalcitonínom alebo slučkovými diuretikami, pretože tieto skupiny liečiv môžu mať aditívny účinok, čo má za následok nižšiu hladinu vápnika v sére na dlhšiu dobu, ako sa požaduje (pozri časť 4.4).

Pri použití Zomety súčasne s inými potenciálne nefrotoxickými liekmi je nutná opatrnosť. Počas liečby sa musí venovať pozornosť aj možnému vzniku hypomagneziémie.

U pacientov s mnohopočetným myelómom sa môže zvýšiť riziko poruchy funkcie obličiek pri intravenóznom podaní Zomety v kombinácii s talidomidom.

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Zomety súbežne s liekmi s antiangiogénnym účinkom z dôvodu hlásení o zvýšenej incidencii ONJ u pacientov liečených súbežne týmito liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny zoledrónovej u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity kyseliny zoledrónovej na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Zometa sa nemá používať počas gravidity. Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby sa vyhli otehotneniu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina zoledrónová vylučuje do ľudského mlieka. Zometa je kontraindikovaná u dojčiacich žien (pozri časť 4.3).

Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu generácie rodičov a F1 sa vyhodnotili u potkanov. Výsledkom boli vystupňované farmakologické účinky, pri ktorých sa predpokladá súvislosť s inhibíciou metabolizácie kostrového vápnika vyvolanou touto látkou, ktorá spôsobila hypokalcémiu v období pôrodu, čo je skupinový účinok bisfosfonátov, dystokiu a predčasné ukončenie štúdie. Tieto výsledky tak znemožnili stanovenie definitívneho účinku kyseliny zoledrónovej na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nežiaduce reakcie, ako sú závraty a somnolencia, môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, preto je potrebná opatrnosť, keď sa Zometa použije v čase vedenia vozidla a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Do troch dní od podania Zomety bola často hlásená reakcia akútnej fázy so symptómami, ktoré zahŕňali bolesť kostí, horúčku, únavu, bolesť kĺbov, bolesť svalov, zimnicu a artritídu s následným opuchom kĺbov; tieto symptómy obvykle ustúpia počas niekoľkých dní (pozri opis vybraných nežiaducich reakcií).

Významné identifikované riziká pri Zomete v schválených indikáciách sú nasledovné: Poškodenie funkcie obličiek, osteonekróza čeľuste, reakcia akútnej fázy, hypokalcémia, fibrilácia predsiení, anafylaxia, intersticiálna choroba pľúc. Frekvencia každého z týchto identifikovaných rizík je uvedená v Tabuľke 1.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie uvedené v Tabuľke 1 sa súhrnne zaznamenali po prevažne chronickej liečbe 4 mg kyseliny zoledrónovej v klinických skúšaníach a v hláseniach po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 1

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pričom frekvencia je určená nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté:	Anémia
Menej časté:	Trombocytopénia, leukopénia
Zriedkavé:	Pancytopenia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Reakcie z precitlivenosti
Zriedkavé:	Angioneurotický edém
Psychické poruchy	
Menej časté:	Úzkosť, poruchy spánku
Zriedkavé:	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závraty, parestézie, dysgeúzia, hypestézie, hyperestézie, tremor, somnolencia
Veľmi zriedkavé:	Krče, hypoestézia a tetania (sekundárne pri hypokalcémii)
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída
Menej časté:	Neostré videnie, skleritída a zápal orbity
Zriedkavé:	Uveitída
Veľmi zriedkavé:	Episkleritída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté:	Hypertenzia, hypotenzia, fibrilácia predsiení, hypotenzia spôsobujúca synkopu alebo obehový kolaps
Zriedkavé:	Bradykardia, srdcová arytmia (sekundárne prihypokalcémii)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté:	Dyspnoe, kašeľ, bronchokonstrikcia
Zriedkavé:	Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Nauzea, vracanie, znížený apetít
Menej časté:	Hnačka, zápcha, bolesť brucha, dyspepsia, stomatitída, suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté:	Svrbenie, exantém (vrátane erytematózneho a makulárneho exantému), zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	Bolesť kostí, bolesť svalov, bolesť kĺbov, generalizovaná bolesť
Menej časté:	Svalové spazmy, osteonekróza čeľuste
Veľmi zriedkavé:	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) a iných anatomických častí vrátane stehennej kosti a bedra

Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Zhoršenie funkcie obličiek
Menej časté:	Akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria
Zriedkavé:	Získaný Fanconiho syndróm
Neznáme:	Tubulointersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté:	Horúčka, syndróm podobný chrípke (zahŕňajúci únavu, zimnicu, celkový pocit nevoľnosti a návaly tepla)
Menej časté:	Asténia, periférny edém, reakcie v mieste podania (zahŕňajúce bolesť, podráždenie, opuch a induráciu), bolesť na hrudi, zvýšenie hmotnosti, anafylaktická reakcia/šok, urtikária
Zriedkavé:	Artritída a opuch kĺbov ako symptómy reakcie akútnej fázy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Hypofosfatémia
Časté:	Zvýšenie kreatinínu a močoviny v krvi, hypokalcémia
Menej časté:	Hypomagneziémia, hypokaliémia
Zriedkavé:	Hyperkaliémia, hypernatriémia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Porucha funkcie obličiek

Zometa sa dávala do súvislosti s hláseniami o dysfunkcii obličiek. V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti z registračných klinických skúšaní Zomety na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s pokročilými malignitami s postihnutím kostí bola nasledovná frekvencia porúch funkcie obličiek ako nežiaducich udalostí, pri ktorých bolo podozrenie na súvislosť so Zometou (nežiaduce reakcie): mnohopočetný myelóm (3,2%), karcinóm prostaty (3,1%), karcinóm prsníka (4,3%), nádory pľúc a iné solídne nádory (3,2%). Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už prítomné poškodenie funkcie obličiek, viaceré cykly podávania Zomety alebo iných bisfosfonátov, ako aj súbežné použitie nefrotoxických liekov alebo podanie infúzie za kratší čas, než sa v súčasnosti odporúča. Zhoršenie funkcie obličiek progredujúce do zlyhania obličiek a dialýzy sa zaznamenalo u pacientov po úvodnej dávke alebo po jedinej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

Osteonekróza čeľuste

Prevažne u pacientov s rakovinou liečených liekmi inhibujúcimi resorpciu kosti, ako je Zometa, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časť 4.4). Mnohí z týchto pacientov tiež užívali chemoterapiu a kortikosteroidy a mali príznaky lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy. Väčšina hlásení sa týka pacientov s rakovinou po extrakcii zubov alebo iných dentálnych chirurgických zákrokoch.

Fibrilácia predsiení

V jednom randomizovanom, dvojito slepom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcim 3 roky, v ktorom sa vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť 5 mg kyseliny zoledrónovej podávanej raz ročne oproti placebo v liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy (PMO), bola celková incidencia fibrilácie predsiení 2,5% (96 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej, a 1,9% (75 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol 1,3% (51 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej, a 0,6% (22 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Nerovnováha pozorovaná v tomto klinickom skúšaní sa nepozorovala v iných skúšaniach s kyselinou zoledrónovou, vrátane skúšaní Zomety (kyseliny zoledrónovej) 4 mg každé 3-4 týždne u onkologických pacientov. Mechanizmus, ktorý spôsobil zvýšenú incidencia fibrilácie predsiení v tomto jedinom klinickom skúšaní, nie je známy.

Reakcia akútnej fázy

Túto nežiaducu reakciu na liek tvorí zoskupenie symptómov, ku ktorým patrí horúčka, bolesť svalov, bolesť hlavy, bolesť končatín, nauzea, vracanie, hnačka, bolesť kĺbov a artritída s následným opuchom kĺbov. Čas ich nástupu je ≤ 3 dni po infúzii Zomety a táto reakcia sa tiež označuje ako symptómy „podobné chrípke“ alebo „po podaní“.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledovné reakcie (frekvencia zriedkavé):

Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty).

Nežiaduce reakcie na liek spojené s hypokalcémiou

Hypokalcémia je závažné riziko identifikované pri používaní Zomety v rámci schválených indikácií. Na základe zhodnotenia prípadov z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh existuje dostatok dôkazov na preukázanie súvislosti medzi liečbou Zometou, hlásenými prípadmi hypokalcémie a sekundárnym vznikom srdcovej arytmie. Navyše existuje dôkaz o súvislosti medzi hypokalcémiou a sekundárnymi neurologickými udalosťami hlásenými v týchto prípadoch vrátane kŕčov, hypoestézie a tetanie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Klinické skúsenosti s akútnym predávkovaním Zomety sú obmedzené. Zaznamenali sa aj omylom podané dávky až do 48 mg kyseliny zoledrónovej. Pacientov, ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky (pozri časť 4.2), je potrebné starostlivo sledovať, pretože sa pozorovalo poškodenie funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) a poruchy sérových elektrolytov (vrátane vápnika, fosforu a horčíka). Ak vznikne hypokalcémia, majú sa podať infúzie glukonanu vápenatého, ak je to klinicky indikované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu chorôb kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov a pôsobí primárne na kosti. Je to inhibítor resorpcie kostí, spôsobenej osteoklastami.

Selektívny účinok bisfosfonátov na kosti podmieňuje ich vysoká afinita k mineralizovanej kosti, ale presný mechanizmus na úrovni molekúl, ktorý vedie k inhibícii aktivity osteoklastov, zatiaľ nie je jasný. V dlhodobých štúdiách na zvieratách kyselina zoledrónová tlmí resorpciu kosti bez nepriaznivého ovplyvnenia tvorby, mineralizácie alebo mechanických vlastností kosti.

Kyselina zoledrónová je nielen účinným inhibítorom resorpcie kostí, ale má aj viaceré protinádorové vlastnosti, ktoré by mohli prispievať k jej celkovej účinnosti pri liečbe metastatického ochorenia kostí. V predklinických skúšaní sa ukázali nasledujúce vlastnosti:

- *In vivo*: inhibícia resorpcie kostí osteoklastami, ktorá mení mikroprostredie kostnej drene a robí ho menej priaznivým pre rast nádorových buniek, antiangiogenetický účinok a analgetický účinok.

- *In vitro*: inhibícia proliferácie osteoblastov, priamy cytostatický a proapoptotický účinok na nádorové bunky, synergický cytostatický účinok s inými protinádorovými liečivami, antiadhezívny a antiinvazívny účinok.

Výsledky klinických skúšaní pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách

Prvé randomizované, dvojito slepé klinické skúšanie kontrolované placebom porovnávalo 4 mg kyseliny zoledrónovej s placebom pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom (SRE) u pacientov s rakovinou prostaty. Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla aspoň jedna SRE, predĺžila medián času do prvej SRE o > 5 mesiacov a znížila výskyt príhod pripadajúcich na pacienta za rok - mieru morbiditu skeletu. Analýza viacpočetných príhod ukázala zníženie rizika vzniku SRE v skupine 4 mg kyseliny zoledrónovej o 36% v porovnaní s placebom. Pacienti, ktorí dostávali 4 mg kyseliny zoledrónovej, hlásili menšie stupňovanie bolesti ako pacienti, ktorí dostávali placebo, pričom rozdiel dosiahol štatistickú významnosť v 3., 9., 21., a 24. mesiaci. Menej pacientov liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej utrpelo patologické zlomeniny. Účinky liečby boli menej výrazné u pacientov s blastickými léziami. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 2.

V druhom klinickom skúšaní, do ktorého boli zahrnuté solídne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty, kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov s SRE, predĺžila medián času do prvej SRE o > 2 mesiace a znížila mieru morbiditu skeletu. Analýza viacpočetných príhod ukázala zníženie rizika vzniku SRE v skupine 4 mg kyseliny zoledrónovej o 30,7% v porovnaní s placebom. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (pacienti s rakovinou prostaty liečení hormónmi)

	<u>Akákoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Podiel pacientov s SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Hodnota p	0,028		0,052		0,119	
Medián času do SRE (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
Hodnota p	0,009		0,020		0,055	
Miera morbidity skeletu	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Hodnota p	0,005		0,023		0,060	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,002		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

** Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

NA Nemožno použiť

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti (solídne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty)

	<u>Akákoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Podiel pacientov s SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Hodnota p	0,039		0,064		0,173	
Medián času do SRE (dni)	236	155	NR	NR	424	307
Hodnota p	0,009		0,020		0,079	
Miera morbidity skeletu	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Hodnota p	0,012		0,066		0,099	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,003		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

** Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

NA Nemožno použiť

V treťom randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní fázy III sa porovnávala kyselina zoledrónová 4 mg a pamidronát 90 mg každé 3 až 4 týždne u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo rakovinou prsníka a aspoň jednou léziou kosti. Výsledky ukázali, že kyselina zoledrónová dávke 4 mg vykazuje porovnateľnú účinnosť s 90 mg pamidronátu pri prevencii SRE. Analýza viacpočetných príhod ukázala významné zníženie rizika vzniku SRE o 16% u pacientov liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali pamidronát. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti (pacienti s mnohopočetným myelómom a rakovinou prsníka)

	<u>Akakoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Podiel pacientov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Hodnota p	0,198		0,653		0,037	
Medián času do SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR
Hodnota p	0,151		0,672		0,026	
Miera morbidity skeletu	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Hodnota p	0,084		0,614		0,015	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,030		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

** Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

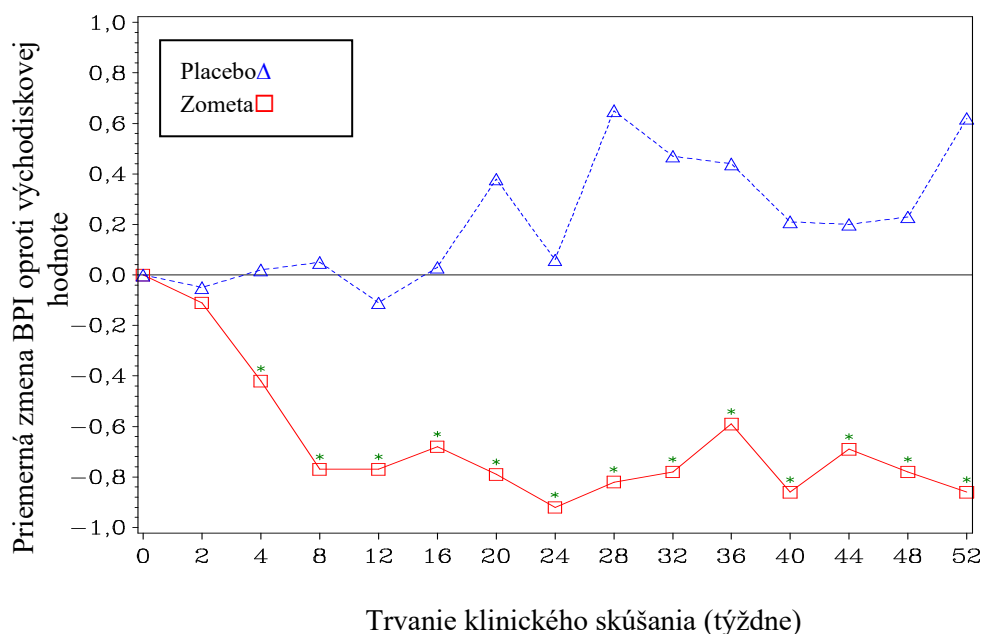
NA Nemožno použiť

Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg sa skúmala aj v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 228 pacientok s preukázanými metastázami do kostí pri rakovine prsníka, v ktorom sa vyhodnotil účinok 4 mg kyseliny zoledrónovej na pomer výskytu príhod súvisiacich so skeletom (SRE), vypočítaný ako celkový počet SRE príhod (okrem hyperkalcémie a po úprave vzhľadom na predchádzajúcu zlomeninu), delený obdobím celkového rizika. Pacientky dostávali buď 4 mg kyseliny zoledrónovej, alebo placebo každé štyri týždne počas jedného roka. Pacientky boli rovnomerne rozdelené do skupín liečby kyselinou zoledrónovou a placebom.

Výskyt SRE (príhody/osoba za rok) bol 0,628 pri kyseline zoledrónovej a 1,096 pri placebe. Podiel pacientok s aspoň jednou SRE (okrem hyperkalcémie) bol 29,8% v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou oproti 49,6% v skupine placeba ($p=0,003$). Medián času do vzniku prvej SRE sa v ramene liečby kyselinou zoledrónovou na konci klinického skúšania nedosiahol a v porovnaní s placebom bol významne dlhší ($p=0,007$). V porovnaní s placebom kyselina zoledrónová v dávke 4 mg znížila riziko SRE o 41% v analýze viacpočetných príhod (pomer rizika=0,59, $p=0,019$).

V skupine liečenej kyselinou zoledrónovou sa v porovnaní s placebom pozorovalo štatisticky významné zlepšenie pri hodnotení bolesti (pri použití Brief Pain Inventory, BPI) po 4 týždňoch a v každom neskoršom čase počas klinického skúšania (Obrázok 1). Hodnotenie bolesti pri kyseline zoledrónovej bolo trvale pod východiskovou hodnotou a zmiernenie bolesti sprevádzala tendencia k poklesu analgetického skóre.

Obrázok 1 Priemerné zmeny skóre podľa BPI oproti východiskovej hodnote. Vyznačené sú štatisticky významné rozdiely (* $p < 0,05$) pri porovnaní spôsobov liečby (4 mg kyseliny zoledrónovej oproti placebo)



Skúšanie CZOL446EUS122/SWOG

Primárnym cieľom tejto observačnej štúdie bolo odhadnúť kumulatívny výskyt osteonekrózy čeľuste (ONJ) po 3 rokoch u pacientov s rakovinou s kostnými metastázami, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú. Liečba inhibíciou osteoklastov, iná liečba rakoviny a zubná starostlivosť sa vykonávali podľa klinickej potreby, aby čo najlepšie reprezentovali lekársku a sociálnu starostlivosť. Vstupné dentálne vyšetrenie bolo odporúčané, ale nebolo povinné.

Spomedzi 3491 hodnotiteľných pacientov bolo potvrdených 87 prípadov diagnózy ONJ. Celkový odhadovaný kumulatívny výskyt potvrdenej ONJ po 3 rokoch bol 2,8 % (95% IS: 2,3 - 3,5 %). Miera v 1. roku bola 0,8 % a v 2. roku 2,0 %. Miera potvrdených ONJ v 3. roku bola najvyššia u pacientov s myelómom (4,3%) a najnižšia u pacientov s rakovinou prsníka (2,4%). Prípady potvrdenej ONJ boli štatisticky významne vyššie u pacientov s mnohopočetným myelómom ($p = 0,03$) ako pri iných druhoch rakoviny.

Výsledky klinických skúšaní pri liečbe TIH

Klinické skúšania pri hyperkalciémii vyvolanej nádorom (TIH) ukázali, že pre účinok kyseliny zoledrónovej je charakteristický pokles vápnika v sére a vylučovania vápnika močom. Vo fáze I sa v klinických skúšaniach na zistenie dávky u pacientov s miernou až stredne ťažkou hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH) skúšali účinné dávky v rozmedzí približne 1,2–2,5 mg.

Na stanovenie účinkov 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s 90 mg pamidronátu sa vo vopred plánovej analýze zlúčili výsledky dvoch pilotných multicentrických skúšaní s pacientmi s TIH. Normalizácia korigovaného vápnika v sére bola rýchlejšia na 4. deň pri 8 mg kyseliny zoledrónovej a na 7. deň pri 4 mg a 8 mg kyseliny zoledrónovej. Pozorovala sa nasledujúca odpoveď na liečbu:

Tabuľka 5 Podiel pacientov s úplnou odpoveďou na liečbu podľa dní v zlúčených klinických skúšaníach TIH

	4. deň	7. deň	10. deň
Kyselina zoledrónová 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Kyselina zoledrónová 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 v porovnaní s pamidronátom			

Medián času do dosiahnutia normokalcémie bol 4 dni. Medián času do relapsu (opätovné stúpnutie sérového vápnika korigovaného podľa albumínu na $\geq 2,9$ mmol/l) bol 30 až 40 dní u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 17 dňom u pacientov liečených 90 mg pamidronátu (hodnoty p: 0,001 pre 4 mg a 0,007 pre 8 mg kyseliny zoledrónovej). Medzi oboma dávkami kyseliny zoledrónovej neboli štatisticky významné rozdiely.

V klinických skúšaníach bolo 69 pacientov s relapsom alebo bez odpovede na začiatočnú liečbu (kyselina zoledrónová 4 mg, 8 mg alebo pamidronát 90 mg) opäť liečených 8 mg kyseliny zoledrónovej. Podiel takýchto pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď, bol asi 52%. Pretože títo pacienti boli liečení len dávkou 8 mg, nie sú údaje, ktoré by umožnili porovnanie s dávkou 4 mg kyseliny zoledrónovej.

V klinických skúšaníach s pacientmi s hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH) bol celkový profil bezpečnosti u všetkých troch skupín liečby (kyselina zoledrónová 4 mg a 8 mg a pamidronát 90 mg) podobný čo do typu a závažnosti.

Pediatrická populácia

Výsledky klinických skúšaní v liečbe závažnej osteogenesis imperfecta u pediatrických pacientov vo veku od 1 do 17 rokov

Účinky intravenózne podávanej kyseliny zoledrónovej v liečbe pediatrických pacientov (vo veku od 1 do 17 rokov) so závažnou osteogenesis imperfecta (typy I, III a IV) sa porovnali s intravenózne podávaným pamidronátom v jednej medzinárodnej, multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdii so 74 a 76 pacientmi v uvedených skupinách liečby. Liečba v štúdii trvala 12 mesiacov a predchádzalo jej 4- až 9-týždňové obdobie skríningu, v ktorom sa počas najmenej 2 týždňov užívali doplnky vitamínu D a elementárneho vápnika. V klinickom programe pacienti vo veku od 1 do < 3 roky dostávali 0,025 mg/kg kyseliny zoledrónovej (až do najvyššej jednorazovej dávky 0,35 mg) každé 3 mesiace a pacienti vo veku od 3 do 17 rokov dostávali 0,05 mg/kg kyseliny zoledrónovej (až do najvyššej jednorazovej dávky 0,83 mg) každé 3 mesiace. Štúdia s extenziou sa vykonala na preskúmanie dlhodobej celkovej bezpečnosti a bezpečnosti pre obličky pri podávaní kyseliny zoledrónovej raz za rok alebo dvakrát za rok počas 12 mesiacov liečby v extenzii u detí, ktoré v základnej štúdii ukončili jeden rok liečby buď kyselinou zoledrónovou, alebo pamidronátom.

Primárnym koncovým ukazovateľom v tejto štúdii bola percentuálna zmena minerálnej denzity kostí (BMD) v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Odhadované účinky liečby na BMD boli podobné, ale usporiadanie klinického skúšania nepostačovalo na preukázanie noninferiority účinnosti kyseliny zoledrónovej. Najmä účinnosť na incidencia zlomenín alebo bolesť sa jednoznačne nepreukázala. Zlomeniny dlhých kostí dolných končatín boli hlásené ako nežiaduce udalosti u približne 24% (femur) a 14% (tíbia) pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta liečených kyselinou zoledrónovou oproti 12% a 5% pacientov liečených pamidronátom, bez ohľadu na typ ochorenia a kauzalitu, ale celková incidencia zlomenín bola porovnateľná u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a pamidronátom: 43% (32/74) oproti 41% (31/76). Interpretáciu rizika zlomenín komplikuje skutočnosť, že zlomeniny sú ako súčasť priebehu ochorenia častou udalosťou u pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta.

Typ nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali u tejto populácie, bol podobný, ako sa predtým zaznamenal u dospelých s pokročilými malignitami s postihnutím kostí (pozri časť 4.8). Nežiaduce reakcie usporiadané podľa frekvencie sú uvedené v Tabuľke 6. Použila sa nasledujúca obvyklá klasifikácia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta¹

Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Tachykardia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Nazofaryngitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Vracanie, nauzea
Časté:	Bolesť brucha
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	Bolesť končatín, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Pyrexia, únava
Časté:	Reakcia akútnej fázy, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Hypokalcémia
Časté:	Hypofosfatémia

¹ Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa s frekvenciou $< 5\%$ boli medicínsky vyhodnotené a ukázalo sa, že tieto prípady zodpovedajú overenému profilu bezpečnosti Zomety (pozri časť 4.8).

U pediatrických pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta sa zdá, že kyselina zoledrónová je v porovnaní s pamidronátom spojená s výraznejším rizikom reakcie akútnej fázy, hypokalcémie a nevysvetlenej tachykardie, ale tieto rozdiely sa znižovali pri následných infúziách.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií skyselinou zoledrónovou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe hyperkalcémie vyvolanej nádorom a v prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri jednorazových a opakovaných infúziách trvajúcich 5 a 15 minút, ktorými sa podalo 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledrónovej 64 pacientom s metastázami v kostiach, sa zistili nasledujúce farmakokinetické údaje, ktoré nezáviseli od dávky.

Po začatí infúzie kyseliny zoledrónovej sa plazmatické koncentrácie kyseliny zoledrónovej rýchlo zvýšili a dosiahli maximum na konci podania infúzie, po ktorom nasledoval rýchly pokles na $< 10\%$ maxima po 4 hodinách a $< 1\%$ maxima po 24 hodinách, s následným dlhým obdobím veľmi nízkych koncentrácií nepresahujúcich $0,1\%$ maxima pred druhou infúziou kyseliny zoledrónovej na 28. deň.

Intravenózne podaná kyselina zoledrónová sa eliminuje trojfázovým procesom: rýchle dvojfázové vymiznutie zo systémového obehu s polčasmi $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodiny, po ktorých nasleduje dlhá eliminačná fáza s konečným polčasom eliminácie $t_{1/2\gamma}$ 146 hodín. Po opakovanom podávaní každých 28 dní nedošlo k akumulácii kyseliny zoledrónovej v plazme. Kyselina zoledrónová sa nemetabolizuje a vylučuje sa nezmenená obličkami. Počas prvých 24 hodín sa v moči nájde $39 \pm 16\%$ podanej dávky, zatiaľ čo zvyšok sa v zásade viaže na tkanivo kostí. Z kostného tkaniva sa veľmi pomaly uvoľňuje

späť do systémového obehu a vylučuje sa obličkami. Celkový telesný klírens je $5,04 \pm 2,5$ l/hod, a to nezávisle od dávky a bez ovplyvnenia pohlavím, vekom, rasou a telesnou hmotnosťou. Predĺženie infúzie z 5 na 15 minút znížilo koncentráciu kyseliny zoledrónovej na konci infúzie o 30%, ale neovplyvnilo plochu pod krivkou koncentrácie oproti času.

Tak ako aj pri iných bisfosfonátoch, variabilita farmakokinetických parametrov kyseliny zoledrónovej medzi pacientmi bola vysoká.

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje o kyseline zoledrónovej u pacientov s hyperkalciémiou alebo u pacientov s insuficienciou pečene. Kyselina zoledrónová neinhibuje ľudské enzýmy P450 *in vitro*, nevykazuje biotransformáciu a v štúdiách na zvieratách sa v stolici našli < 3% podanej dávky, čo naznačuje, že funkcia pečene nezohráva významnú úlohu vo farmakokinetike kyseliny zoledrónovej.

Pri určení vzťahu medzi obličkovým klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu predstavoval obličkový klírens $75 \pm 33\%$ klírnsu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota bola 84 ± 29 ml/min (rozmedzie 22–143 ml/min) u 64 sledovaných pacientov s karcinómami. Analýza v tejto skupine ukázala, že u pacienta s klírensom kreatinínu 20 ml/min (ťažké poškodenie funkcie obličiek) alebo 50 ml/min (stredne ťažké poškodenie) bude zodpovedajúci predpokladaný klírens kyseliny zoledrónovej 37% alebo 72% hodnoty pacienta, ktorý má klírens kreatinínu 84 ml/min. Sú dostupné len obmedzené farmakokinetické údaje o pacientoch s ťažkou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

V *in vitro* štúdií vykazovala kyselina zoledrónová nízku afinitu ku krvinkám ľudskej krvis priemernou hodnotou pomeru koncentrácií v krvi a plazme 0,59 pri rozsahu koncentrácií 30 ng/ml až 5000 ng/ml. Väzba na bielkoviny je nízka, neviazaná frakcia predstavuje 60% pri 2 ng/ml až 77% pri 2000 ng/ml kyseliny zoledrónovej.

Osobitné populácie pacientov

Pediatrickí pacienti

Obmedzené farmakokinetické údaje u detí so závažnou osteogenesis imperfecta naznačujú, že farmakokinetika kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 3 až 17 rokov je podobná ako u dospelých pri podobnej hladine dávok mg/kg. Vek, telesná hmotnosť, pohlavie a klírens kreatinínu zrejme nemajú žiadny vplyv na systémovú expozíciu kyseline zoledrónovej.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Najvyššia neletálna jednorazová intravenózna dávka bola 10 mg/kg telesnej hmotnosti u myší a 0,6 mg/kg u potkanov.

Subchronická a chronická toxicita

Kyselina zoledrónová sa dobre znášala, keď sa podávala subkutánne potkanom a intravenózne psom v dávkach do 0,02 mg/kg denne počas 4 týždňov. Podávanie 0,001 mg/kg/deň subkutánne potkanom a 0,005 mg/kg intravenózne psom raz za 2–3 dni počas až 52 týždňov sa tiež dobre znášalo.

Najčastejším nálezom v štúdiách pri opakovanom podávaní bolo zväčšenie primárnej trabekulárnej časti kosti v metafýzách dlhých kostí u rastúcich zvierat pri takmer všetkých dávkach, čo bol nález v súlade s farmakologickou antiresorpčnou účinnosťou látky.

Bezpečné rozmedzie dávok vzhľadom na účinky na obličky bolo úzke v štúdiách pri dlhodobom opakovanom parenterálnom podávaní zvieratám, ale kumulatívne hladiny bez nežiaducich príhod v štúdiách pri jednorazovom podaní (1,6 mg/kg) a pri opakovanom podávaní až do jedného mesiaca (0,06–0,6 mg/kg/deň) nenaznačili účinky na obličky pri dávkach ekvivalentných alebo prevyšujúcich najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku u ľudí. Dlhodobejšie opakované podávanie v dávkach, ktoré

zahrnulo aj najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku kyseliny zoledrónovej u ľudí, vyvolalo toxické účinky v iných orgánoch vrátane gastrointestinálneho traktu, pečene, sleziny a pľúc, ako aj v mieste podania intravenózneho inžekcie.

Reprodukčná toxicita

Kyselina zoledrónová bola teratogénna u potkanov v subkutánných dávkach $\geq 0,2$ mg/kg. Hoci sa u králikov nepozorovala žiadna teratogenita alebo fetotoxicita, zistila sa toxicita pre matky. Dystokia sa pozorovala pri najnižšej skúšanej dávke u potkanov (0,01 mg/kg telesnej hmotnosti).

Mutagenita a karcinogenita

Kyselina zoledrónová nebola mutagénna vo vykonaných testoch mutagenity a testy na karcinogenitu neposkytli žiadne dôkazy o karcinogénnom potenciále.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Injekčná liekovka s práškom:	Manitol Citrónan sodný
Ampulka s rozpúšťadlom:	Voda na inžekcie

6.2 Inkompatibility

Aby sa zabránilo prípadným inkompatibility, rekonštituovaný roztok Zomety sa má zriediť 0,9% m/V roztokom chloridu sodného alebo 5% m/V roztokom glukózy.

Tento liek sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné katióny, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii a zriedení: Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný a zriedený infúzný roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávania pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C – 8°C. Schladený roztok má potom pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii infúzneho roztoku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s práškom: liekovka z bezfarebného skla, hydrolytická trieda I (Ph. Eur.), s objemom 6 ml.

Ampulka s rozpúšťadlom: ampulka z bezfarebného skla s objemom 5 ml.

Jednotlivé balenia obsahujúce 1 alebo 4 injekčné liekovky a 1 alebo 4 ampulky s vodou na inžekciu.

Spoločné balenia obsahujúce 10 (10 balení po 1+1) injekčných liekoviek a ampuliek s vodou na

injekciu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Prášok sa najprv musí rekonštituovať v injekčnej liekovke, na čo sa použije 5 ml vody na injekciu z priloženej ampulky. Prášok sa musí úplne rozpustiť, kým sa roztok odoberie. Potrebné množstvo rekonštituovaného roztoku sa potom ďalej riedi 100 ml infúzneho roztoku, ktorý neobsahuje vápnik (0,9% m/V roztok chloridu sodného alebo 5% m/V roztok glukózy).

Ďalšie informácie o manipulácii so Zometou vrátane pokynov na prípravu znížených dávok sú uvedené v časti 4.2.

Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy. Len na jednorazové použitie.

Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc.

Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča, aby nelikvidovali nepoužitú Zometu domovou stokovou sieťou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/176/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. marca 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. marca 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg/5 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s 5 ml koncentrátu obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

Jeden ml koncentrátu obsahuje 0,8 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát

Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Prevencia príhod súvisiacich so skeletom (patologické zlomeniny, kompresia miechy, rádioterapia alebo chirurgický zákrok na kosti, alebo hyperkalciémia vyvolaná nádorom) u dospelých pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách.
- Liečba dospelých pacientov s hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zometu smú predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov. Pacienti liečení Zometou majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu na pripomenutie pre pacienta.

Dávkovanie

Prevencia príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách

Dospelí a starší ľudia

Odporúčaná dávka pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách je 4 mg kyseliny zoledrónovej každé 3 až 4 týždne.

Pacientom sa má perorálne podávať aj doplnok 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D denne.

Pri rozhodovaní o liečbe na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s metastázami v kostiach sa má vziať do úvahy, že účinok liečby sa prejaví za 2-3 mesiace.

Liečba TIH

Dospelí a starší ľudia

Odporúčaná dávka pri hyperkalciémii (vápnik v sére korigovaný podľa albumínu $\geq 12,0$ mg/dl alebo 3,0 mmol/l) je jednorazová dávka 4 mg kyseliny zoledrónovej.

Porucha funkcie obličiek

TIH:

O liečbe Zometou u pacientov s TIH, ktorí majú aj ťažké poškodenie funkcie obličiek, sa má uvažovať len po vyhodnotení rizík a prospešnosti liečby. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére $> 400 \mu\text{mol/l}$ alebo $> 4,5 \text{ mg/dl}$. Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s TIH s kreatinínom v sére $< 400 \mu\text{mol/l}$ alebo $< 4,5 \text{ mg/dl}$ (pozri časť 4.4).

Prevenca príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách:

Pri začatí liečby Zometou u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo metastatickými léziami kostí pri solídnych nádoroch sa majú stanoviť kreatinín v sére a klírens kreatinínu (CLcr). CLcr sa vypočíta zo sérového kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Použitie Zomety sa neodporúča u pacientov, ktorí majú pred začatím liečby ťažké poškodenie funkcie obličiek, definované u tejto skupiny pacientov ako CLcr $< 30 \text{ ml/min}$. Z klinických skúšaní Zomety boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére $> 265 \mu\text{mol/l}$ alebo $> 3,0 \text{ mg/dl}$.

U pacientov s metastázami v kostiach, ktorí majú pred začatím liečby mierne až stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek, definované u tejto skupiny pacientov ako CLcr $30\text{--}60 \text{ ml/min}$, sa odporúča nasledujúca dávka Zomety (pozri aj časť 4.4):

Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka Zomety*
> 60	4,0 mg kyseliny zoledrónovej
50–60	3,5 mg* kyseliny zoledrónovej
40–49	3,3 mg* kyseliny zoledrónovej
30–39	3,0 mg* kyseliny zoledrónovej

*Dávky sa vypočítali za predpokladu cieľovej AUC $0,66(\text{mg}\cdot\text{hod/l})$ (CLcr = 75 ml/min). Očakáva sa, že zníženými dávkami sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek dosiahne rovnaká AUC, aká sa pozoruje u pacientov s klírensom kreatinínu 75 ml/min .

Po začatí liečby sa má stanoviť kreatinín v sére pred každou dávkou Zomety a liek sa nemá podať, ak sa zhoršila funkcia obličiek. V klinických skúšaní sa zhoršenie funkcie obličiek definovalo ako:

- Zvýšenie o $0,5 \text{ mg/dl}$ alebo $44 \mu\text{mol/l}$ u pacientov s normálnou východiskovou hodnotou kreatinínu v sére ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ alebo $< 124 \mu\text{mol/l}$);
- Zvýšenie o $1,0 \text{ mg/dl}$ alebo $88 \mu\text{mol/l}$ u pacientov s abnormálnou východiskovou hodnotou kreatinínu ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ alebo $> 124 \mu\text{mol/l}$).

V klinických skúšaní sa pokračovalo v liečbe Zometou, len ak sa hladina kreatinínu vrátila do rozmedzia 10% nad východiskovou hodnotou (pozri časť 4.4). V liečbe Zometou sa má pokračovať s rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 1 rok až 17 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale nemožno uviesť odporúčania nadávkovanie.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Zometa 4 mg infúzny koncentrát, ďalej zriedený v 100 ml (pozri časť 6.6), sa má podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa odporúčajú znížené dávky Zomety (pozri časť „Dávkovanie“ vyššie a časť 4.4).

Pokyny na prípravu znížených dávok Zomety

Podľa potreby odoberte nasledujúci príslušný objem koncentráту:

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

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Odoberaté množstvo koncentrátu sa musí zriediť 100 ml sterilného 0,9% m/V roztoku chloridu sodného alebo 5% m/V roztoku glukózy. Dávka sa musí podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

Koncentrát Zomety sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné kationy, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Pacienti musia byť trvale dostatočne hydratovaní pred podaním Zomety a po ňom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pred podaním Zomety je nutné pacientov vyšetriť, aby sa overilo, či sú dostatočne hydratovaní.

U pacientov s rizikom zlyhania srdca je nutné vyvarovať sa nadbytočnej hydratácie.

Po začatí liečby Zometou sa majú starostlivo sledovať bežné metabolické parametre súvisiace s hyperkalciémiou, ako sú hladiny vápnika, fosfátu a horčíka v sére. Ak vznikne hypokalciémia, hypofosfatémia alebo hypomagneziémia, môže byť potrebná krátkodobá suplementárna liečba. Neliečení pacienti s hyperkalciémiou majú spravidla určitý stupeň poruchy funkcie obličiek, preto sa má zväziť starostlivé sledovanie funkcie obličiek.

Zometa obsahuje rovnaké liečivo, aké sa nachádza v lieku Aclasta (kyselina zoledrónová). Pacienti, ktorí sa liečia Zometou, sa nemajú súčasne liečiť aj Aclastou alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe.

Insuficiencia obličiek

Stav pacientov s TIH a preukázaným zhoršením funkcie obličiek je nutné patrične zhodnotiť a zväziť, či prípadná prospešnosť liečby Zometou je väčšia ako jej možné riziko.

Pri rozhodovaní o tom, či pacientom s metastázami v kostiach podať preventívnu liečbu proti príhodám súvisiacim so skeletom, treba vziať do úvahy, že účinok liečby nastupuje za 2–3 mesiace.

V súvislosti so Zometou sa zaznamenali poruchy funkcie obličiek. Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už existujúce poškodenie funkcie obličiek, viaceré liečebné cykly Zomety a iných bisfosfonátov, ako aj použitie iných nefrotoxických liekov. Hoci sa podaním kyseliny zoledrónovej v dávke 4 mg počas 15 minút toto riziko zníži, zhoršenie funkcie obličiek sa napriek tomu môže vyskytnúť. Zhoršenie funkcie obličiek, progresia do zlyhania obličiek a dialýzy boli hlásené u pacientov po začiatkovej dávke alebo jednorazovej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej. K zvýšeniu kreatinínu v sére dochádza aj u niektorých pacientov pri chronickom podávaní Zomety v odporúčaných dávkach na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom, aj keď zriedkavejšie.

Hladiny kreatinínu v sére pacientov sa majú stanoviť pred každou dávkou Zomety. Pri začatí liečby pacientov s metastázami v kostiach s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa odporúčajú nižšie dávky kyseliny zoledrónovej. Pacientom, u ktorých sa dokáže zhoršenie funkcie obličiek počas liečby, sa Zometa nemá podať. Zometa sa má znovu podať len vtedy, keď sa ich

kreatinín v sére vráti do rozmedzia 10% nad východiskovou hodnotou. Liečba Zometou sa má znovu začať s rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

Vzhľadom na prípadný účinok kyseliny zoledrónovej na funkciu obličiek, nedostatok klinických údajov o bezpečnosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek na začiatku liečby (v klinických skúšaní definované ako kreatinín v sére $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ alebo $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ u pacientov s TIH a $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ alebo $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ u pacientov s rakovinou a metastázami v kostiach) a len obmedzené farmakokinetické údaje u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek na začiatku liečby (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$), použitie Zomety u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek sa neodporúča.

Insuficiencia pečene

Pretože sú dostupné len obmedzené klinické údaje o pacientoch so závažnou insuficienciou pečene, nemožno dať žiadne osobitné odporúčania pre túto skupinu pacientov.

Osteonekróza

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste (ONJ) sa zaznamenala menej často v klinických skúšaní u pacientov užívajúcich Zometu. Postmarketingové skúsenosti a literatúra naznačujú vyššiu frekvenciu hlásení ONJ na základe typu nádoru (pokročilý karcinóm prsníka, mnohopočetný myelóm). Štúdia preukázala, že ONJ bola vyššia u pacientov s myelómom v porovnaní s inými druhmi rakoviny (pozri časť 5.1).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach, s výnimkou pohotovostných lekárskeho situácií. Prehliadka chrupu s vhodnými preventívnymi dentálnymi zákrokmi a stanovenie individuálneho pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

Pri hodnotení individuálneho rizika vzniku ONJ u pacienta sa majú vziať do úvahy nasledujúce rizikové faktory:

- Účinnosť bisfosfonátu (vyššie riziko pri vysoko účinných látkach), cesta podania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka bisfosfonátu.
- Rakovina, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie.
- Súbežná liečba: chemoterapia, inhibítory angiogenézy (pozri časť 4.5), rádioterapia krku a hlavy, kortikosteroidy.
- Choroba zubov v anamnéze, nedostatočná hygiena ústnej dutiny, choroba periodontu, invazívne dentálne zákroky (napr. extrakcie zubov) a nesprávne priliehajúce zubné protézy.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby Zometou udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek symptómy týkajúce sa úst, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok. Invazívne dentálne zákroky sa počas liečby majú vykonávať iba po starostlivom zvážení a je potrebné sa im vyhnúť krátko pred podaním kyseliny zoledrónovej alebo po ňom. Dentálny chirurgický zákrok môže zhoršiť stav pacientov, u ktorých počas liečby bisfosfonátom vznikne osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú dentálne zákroky.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeľuste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrojúci lekár a zubný lekár alebo stomatológ, ktorý je odborníkom na osteonekrózu čeľuste. Má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby kyselinou zoledrónovou až do vymiznutia ochorenia a oslabenia faktorov prispievajúcich k riziku, pokiaľ je to možné.

Osteonekróza iných anatomických častí

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma.

Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

Vyskytli sa tiež sporadické hlásenia o osteonekróze iných častí vrátane bedra a stehennej kosti, ktoré sa zaznamenali prevažne u dospelých pacientov s malignitami liečených Zometou.

Bolesť svalov a kostí

Po uvedení na trh bola hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť u pacientov používajúcich Zometu. Takéto hlásenia však neboli časté. Čas do nástupu symptómov sa rôznil od jedného dňa do niekoľkých mesiacov od začatia liečby. U väčšiny pacientov sa symptómy zmiernili po skončení liečby. Podsúbor pacientov mal recidívu symptómov, keď sa im znovu podala Zometa alebo iný bisfosfonát.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Hypokalcémia

U pacientov liečených Zometou sa zaznamenala hypokalcémia. Popri prípadoch závažnej hypokalcémie sa sekundárne zaznamenali srdcové arytmie a neurologické nežiaduce udalosti (vrátane kŕčov, hypoestézie a tetanie). Zaznamenali sa prípady závažnej hypokalcémie vyžadujúcej hospitalizáciu. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť hypokalcémia ohrozujúca život (pozri časť 4.8). Pri podávaní Zometry spolu s liekmi, ktoré spôsobujú hypokalcémiu, sa z dôvodu možných synergických účinkov končiacich vážnou hypokalcémiou odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby Zometou sa má stanoviť vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalcémia. Pacientom sa má podať dostatok doplnkov vápnika a vitamínu D.

Zometa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa však na zriedenie Zometry pred podaním použije roztok soli (0,9% m/V roztok chloridu sodného), dávka prijatého sodíka by bola vyššia.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických skúšaniach sa Zometa podávala súčasne s bežne používanými protinádorovými liekmi, diuretikami, antibiotikami a analgetikami bez toho, aby sa vyskytli klinicky zjavné interakcie. Kyselina zoledrónová sa *in vitro* neviaže vo významnej miere na bielkoviny plazmy a neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2), neuskutočnili sa žiadne formálne klinické interakčné štúdie.

Opatrnosť sa odporúča pri súčasnom podávaní bisfosfonátov s aminoglykozidmi, kalcitonínom alebo slučkovými diuretikami, pretože tieto skupiny liečiv môžu mať aditívny účinok, čo má za následok nižšiu hladinu vápnika v sére na dlhšiu dobu, ako sa požaduje (pozri časť 4.4).

Pri použití Zomety súčasne s inými potenciálne nefrotoxickými liekmi je nutná opatrnosť. Počas liečby sa musí venovať pozornosť aj možnému vzniku hypomagneziémie.

U pacientov s mnohopočetným myelómom sa môže zvýšiť riziko poruchy funkcie obličiek pri intravenóznom podaní Zomety v kombinácii s talidomidom.

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Zomety súbežne s liekmi s antiangiogénnym účinkom z dôvodu hlásení o zvýšenej incidencii ONJ u pacientov liečených súbežne týmito liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny zoledrónovej u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity kyseliny zoledrónovej na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Zometa sa nemá používať počas gravidity. Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby sa vyhli otehotneniu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina zoledrónová vylučuje do ľudského mlieka. Zometa je kontraindikovaná u dojčiacich žien (pozri časť 4.3).

Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu generácie rodičov a F1 sa vyhodnotili u potkanov. Výsledkom boli vystupňované farmakologické účinky, pri ktorých sa predpokladá súvislosť s inhibíciou metabolizácie kostrového vápnika vyvolanou touto látkou, ktorá spôsobila hypokalcémiu v období pôrodu, čo je skupinový účinok bisfosfonátov, dystokiu a predčasné ukončenie štúdie. Tieto výsledky tak znemožnili stanovenie definitívneho účinku kyseliny zoledrónovej na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nežiaduce reakcie, ako sú závraty a somnolencia, môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, preto je potrebná opatrnosť, keď sa Zometa použije v čase vedenia vozidla a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Do troch dní od podania Zomety bola často hlásená reakcia akútnej fázy so symptómami, ktoré zahŕňali bolesť kostí, horúčku, únavu, bolesť kĺbov, bolesť svalov, zimnicu a artritídu s následným opuchom kĺbov; tieto symptómy obvykle ustúpia počas niekoľkých dní (pozri opis vybraných nežiaducich reakcií).

Významné identifikované riziká pri Zomete v schválených indikáciách sú nasledovné: Poškodenie funkcie obličiek, osteonekróza čeľuste, reakcia akútnej fázy, hypokalcémia, fibrilácia predsiení, anafylaxia, intersticiálna chorobapľúc. Frekvencia každého z týchto identifikovaných rizík je uvedená v Tabuľke 1.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie uvedené v Tabuľke 1 sa súhrnne zaznamenali po prevažne chronickej liečbe 4 mg kyseliny zoledrónovej v klinických skúšaníach a v hláseniach po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 1

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pričom frekvencia je určená nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté:	Anémia
Menej časté:	Trombocytopénia, leukopénia
Zriedkavé:	Pancytopenia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Reakcie z precitlivenosti
Zriedkavé:	Angioneurotický edém
Psychické poruchy	
Menej časté:	Úzkosť, poruchy spánku
Zriedkavé:	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závraty, parestézie, dysgeúzia, hypestézie, hyperestézie, tremor, somnolencia
Veľmi zriedkavé:	Krče, hypoestézia a tetania (sekundárne pri hypokalcémii)
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída
Menej časté:	Neostre videnie, skleritída a zápal orbity
Zriedkavé:	Uveitída
Veľmi zriedkavé:	Episkleritída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté:	Hypertenzia, hypotenzia, fibrilácia predsiení, hypotenzia spôsobujúca synkopu alebo obehový kolaps
Zriedkavé:	Bradykardia, srdcová arytmia (sekundárne pri hypokalcémii)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté:	Dyspnoe, kašeľ, bronchokonstrikcia
Zriedkavé:	Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Nauzea, vracanie, znížený apetít
Menej časté:	Hnačka, zápcha, bolesť brucha, dyspepsia, stomatitída, suchosť v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté:	Svrbenie, exantém (vrátane erytematózneho a makulárneho exantému), zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	Bolesť kostí, bolesť svalov, bolesť kĺbov, generalizovaná bolesť
Menej časté:	Svalové spazmy, osteonekróza čeľuste
Veľmi zriedkavé:	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) a iných anatomických častí vrátane stehennej kosti a bedra

Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Zhoršenie funkcie obličiek
Menej časté:	Akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria
Zriedkavé:	Získaný Fanconiho syndróm
Neznáme:	Tubulointersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté:	Horúčka, syndróm podobný chrípke (zahŕňajúci únavu, zimnicu, celkový pocit nevoľnosti a návaly tepla)
Menej časté:	Asténia, periférny edém, reakcie v mieste podania (zahŕňajúce bolesť, podráždenie, opuch a induráciu), bolesť na hrudi, zvýšenie hmotnosti, anafylaktická reakcia/šok, urtikária
Zriedkavé:	Artritída a opuch kĺbov ako symptómy reakcie akútnej fázy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Hypofosfatémia
Časté:	Zvýšenie kreatinínu a močoviny v krvi, hypokalcémia
Menej časté:	Hypomagneziémia, hypokaliémia
Zriedkavé:	Hyperkaliémia, hypernatriémia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Porucha funkcie obličiek

Zometa sa dávala do súvislosti s hláseniami o dysfunkcii obličiek. V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti z registračných klinických skúšaní Zomety na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s pokročilými malignitami s postihnutím kostí bola nasledovná frekvencia porúch funkcie obličiek ako nežiaducich udalostí, pri ktorých bolo podozrenie na súvislosť so Zometou (nežiaduce reakcie): mnohopočetný myelóm (3,2%), karcinóm prostaty (3,1%), karcinóm prsníka (4,3%), nádory pľúc a iné solídne nádory (3,2%). Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už prítomné poškodenie funkcie obličiek, viaceré cykly podávania Zomety alebo iných bisfosfonátov, ako aj súbežné použitie nefrotoxických liekov alebo podanie infúzie za kratší čas, než sa v súčasnosti odporúča. Zhoršenie funkcie obličiek progredujúce do zlyhania obličiek a dialýzy sa zaznamenalo u pacientov po úvodnej dávke alebo po jedinej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

Osteonekróza čeľuste

Prevažne u pacientov s rakovinou liečených liekmi inhibujúcimi resorpciu kosti, ako je Zometa, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časť 4.4). Mnohí z týchto pacientov tiež užívali chemoterapiu a kortikosteroidy mali príznaky lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy. Väčšina hlásení sa týka pacientov s rakovinou po extrakcii zubov alebo iných dentálnych chirurgických zákrokoch.

Fibrilácia predsiení

V jednom randomizovanom, dvojito slepom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcim 3 roky, v ktorom sa vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť 5 mg kyseliny zoledrónovej podávanej raz ročne oproti placebo v liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy (PMO), bola celková incidencia fibrilácie predsiení 2,5% (96 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej, a 1,9% (75 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol 1,3% (51 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej, a 0,6% (22 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Nerovnováha pozorovaná v tomto klinickom skúšaní sa nepozorovala v iných skúšaniach s kyselinou zoledrónovou, vrátane skúšaní Zomety (kyseliny zoledrónovej) 4 mg každé 3-4 týždne u onkologických pacientov. Mechanizmus, ktorý spôsobil zvýšenú incidencia fibrilácie predsiení v tomto jedinom klinickom skúšaní, nie je známy.

Reakcia akútnej fázy

Túto nežiaducu reakciu na liek tvorí zoskupenie symptómov, ku ktorým patrí horúčka, bolesť svalov, bolesť hlavy, bolesť končatín, nauzea, vracanie, hnačka, bolesť kĺbov a artritída s následným opuchom kĺbov. Čas ich nástupu je ≤ 3 dni po infúzii Zomety a táto reakcia sa tiež označuje ako symptómy „podobné chrípke“ alebo „po podaní“.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledovné reakcie (frekvencia zriedkavé):

Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty).

Nežiaduce reakcie na liek spojené s hypokalcémiou

Hypokalcémia je závažné riziko identifikované pri používaní Zomety v rámci schválených indikácií. Na základe zhodnotenia prípadov z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh existuje dostatok dôkazov na preukázanie súvislosti medzi liečbou Zometou, hlásenými prípadmi hypokalcémie a sekundárnym vznikom srdcovej arytmie. Navyše existuje dôkaz o súvislosti medzi hypokalcémiou a sekundárnymi neurologickými udalosťami hlásenými v týchto prípadoch vrátane kŕčov, hypoestézie a tetanie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Klinické skúsenosti s akútnym predávkovaním Zomety sú obmedzené. Zaznamenali sa aj omylom podané dávky až do 48 mg kyseliny zoledrónovej. Pacientov, ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky (pozri časť 4.2), je potrebné starostlivo sledovať, pretože sa pozorovalo poškodenie funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) a poruchy sérových elektrolytov (vrátane vápnika, fosforu a horčíka). Ak vznikne hypokalcémia, majú sa podať infúzie glukonanu vápenatého, ak je to klinicky indikované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu chorôb kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov a pôsobí primárne na kosti. Je to inhibítor resorpcie kostí, spôsobenej osteoklastami.

Selektívny účinok bisfosfonátov na kosti podmieňuje ich vysoká afinita k mineralizovanej kosti, ale presný mechanizmus na úrovni molekúl, ktorý vedie k inhibícii aktivity osteoklastov, zatiaľ nie je jasný. V dlhodobých štúdiách na zvieratách kyselina zoledrónová tlmí resorpciu kosti bez nepriaznivého ovplyvnenia tvorby, mineralizácie alebo mechanických vlastností kosti.

Kyselina zoledrónová je nielen účinným inhibítorom resorpcie kostí, ale má aj viaceré protinádorové vlastnosti, ktoré by mohli prispievať k jej celkovej účinnosti pri liečbe metastatického ochorenia kostí. V predklinických skúšaní sa ukázali nasledujúce vlastnosti:

- *In vivo*: inhibícia resorpcie kostí osteoklastami, ktorá mení mikroprostredie kostnej drene a robí ho menej priaznivým pre rast nádorových buniek, antiangiogenetický účinok a analgetický účinok.

- *In vitro*: inhibícia proliferácie osteoblastov, priamy cytostatický a proapoptotický účinok na nádorové bunky, synergický cytostatický účinok s inými protinádorovými liečivami, antiadhezívny a antiinvazívny účinok.

Výsledky klinických skúšaní pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách

Prvé randomizované, dvojito slepé klinické skúšanie kontrolované placebom porovnávalo 4 mg kyseliny zoledrónovej s placebom pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom (SRE) u pacientov s rakovinou prostaty. Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla aspoň jedna SRE, predĺžila medián času do prvej SRE o > 5 mesiacov a znížila výskyt príhod pripadajúcich na pacienta za rok - mieru morbiditu skeletu. Analýza viacpočetných príhod ukázala zníženie rizika vzniku SRE v skupine 4 mg kyseliny zoledrónovej o 36% v porovnaní s placebom. Pacienti, ktorí dostávali 4 mg kyseliny zoledrónovej, hlásili menšie stupňovanie bolesti ako pacienti, ktorí dostávali placebo, pričom rozdiel dosiahol štatistickú významnosť v 3., 9., 21., a 24. mesiaci. Menej pacientov liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej utrpelo patologické zlomeniny. Účinky liečby boli menej výrazné u pacientov s blastickými léziami. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 2.

V druhom klinickom skúšaní, do ktorého boli zahrnuté solídne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty, kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov s SRE, predĺžila medián času do prvej SRE o > 2 mesiace a znížila mieru morbiditu skeletu. Analýza viacpočetných príhod ukázala zníženie rizika vzniku SRE v skupine 4 mg kyseliny zoledrónovej o 30,7% v porovnaní s placebom. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 2 Výsledky účinnosti (pacienti s rakovinou prostaty liečení hormónmi)

	<u>Akákoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Podiel pacientov s SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Hodnota p	0,028		0,052		0,119	
Medián času do SRE (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
Hodnota p	0,009		0,020		0,055	
Miera morbidity skeletu	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Hodnota p	0,005		0,023		0,060	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,002		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

** Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

NA Nemožno použiť

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti (solídne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty)

	<u>Akákoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Podiel pacientov s SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Hodnota p	0,039		0,064		0,173	
Medián času do SRE (dni)	236	155	NR	NR	424	307
Hodnota p	0,009		0,020		0,079	
Miera morbidity skeletu	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Hodnota p	0,012		0,066		0,099	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,003		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

** Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

NA Nemožno použiť

V treťom randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní fázy III sa porovnávala kyselina zoledrónová 4 mg a pamidronát 90 mg každé 3 až 4 týždne u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo rakovinou prsníka a aspoň jednou léziou kosti. Výsledky ukázali, že kyselina zoledrónová v dávke 4 mg vykazuje porovnateľnú účinnosť s 90 mg pamidronátu pri prevencii SRE. Analýza viacpočetných príhod ukázala významné zníženie rizika vzniku SRE o 16% u pacientov liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali pamidronát. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti (pacienti s mnohopočetným myelómom a rakovinou prsníka)

	<u>Akakoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Podiel pacientov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Hodnota p	0,198		0,653		0,037	
Medián času do SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR
Hodnota p	0,151		0,672		0,026	
Miera morbidity skeletu	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Hodnota p	0,084		0,614		0,015	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,030		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

** Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

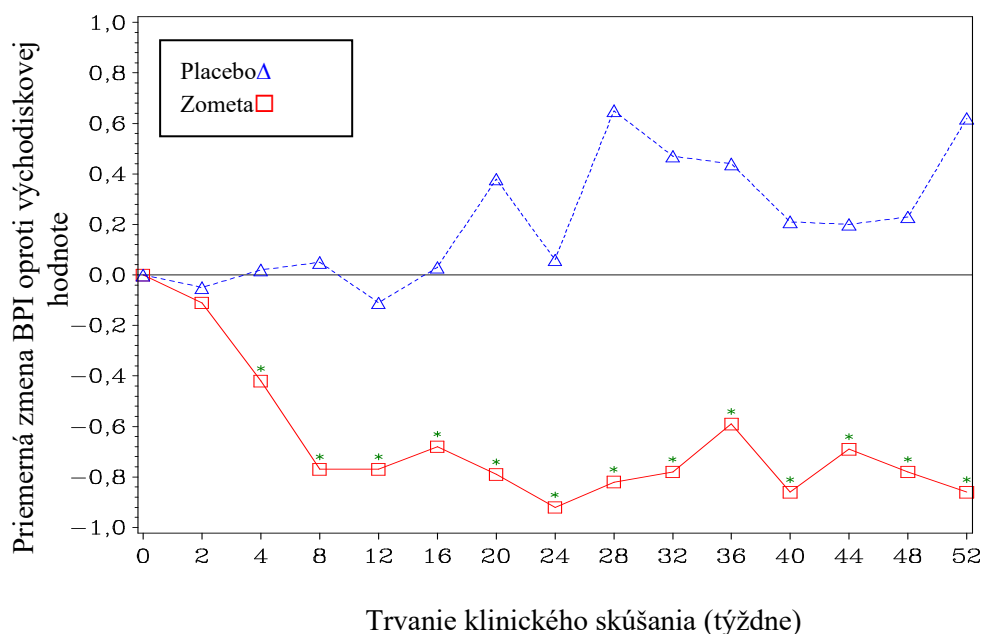
NA Nemožno použiť

Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg sa skúmala aj v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 228 pacientok s preukázanými metastázami do kostí pri rakovine prsníka, v ktorom sa vyhodnotil účinok 4 mg kyseliny zoledrónovej na pomer výskytu príhod súvisiacich so skeletom (SRE), vypočítaný ako celkový počet SRE príhod (okrem hyperkalcémie a po úprave vzhľadom na predchádzajúcu zlomeninu), delený obdobím celkového rizika. Pacientky dostávali buď 4 mg kyseliny zoledrónovej, alebo placebo každé štyri týždne počas jedného roka. Pacientky boli rovnomerne rozdelené do skupín liečby kyselinou zoledrónovou a placebom.

Výskyt SRE (príhody/osoba za rok) bol 0,628 pri kyseline zoledrónovej a 1,096 pri placebe. Podiel pacientok s aspoň jednou SRE (okrem hyperkalcémie) bol 29,8% v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou oproti 49,6% v skupine placeba ($p=0,003$). Medián času do vzniku prvej SRE sa v ramene liečby kyselinou zoledrónovou na konci klinického skúšania nedosiahol a v porovnaní s placebom bol významne dlhší ($p=0,007$). V porovnaní s placebom kyselina zoledrónová v dávke 4 mg znížila riziko SRE o 41% v analýze viacpočetných príhod (pomer rizika=0,59, $p=0,019$).

V skupine liečenej kyselinou zoledrónovou sa v porovnaní s placebom pozorovalo štatisticky významné zlepšenie pri hodnotení bolesti (pri použití Brief Pain Inventory, BPI) po 4 týždňoch a v každom neskoršom čase počas klinického skúšania (Obrázok 1). Hodnotenie bolesti pri kyseline zoledrónovej bolo trvale pod východiskovou hodnotou a zmiernenie bolesti sprevádzala tendencia k poklesu analgetického skóre.

Obrázok 1 Priemerné zmeny skóre podľa BPI oproti východiskovej hodnote. Vyznačené sú štatisticky významné rozdiely (* $p < 0,05$) pri porovnaní spôsobov liečby (4 mg kyseliny zoledrónovej oproti placebo)



Skúšanie CZOL446EUS122/SWOG

Primárnym cieľom tejto observačnej štúdie bolo odhadnúť kumulatívny výskyt osteonekrózy čeľuste (ONJ) po 3 rokoch u pacientov s rakovinou s kostnými metastázami, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú. Liečba inhibíciou osteoklastov, iná liečba rakoviny a zubná starostlivosť sa vykonávali podľa klinickej potreby, aby čo najlepšie reprezentovali lekársku a sociálnu starostlivosť. Vstupné dentálne vyšetrenie bolo odporúčané, ale nebolo povinné.

Spomedzi 3491 hodnotiteľných pacientov bolo potvrdených 87 prípadov diagnózy ONJ. Celkový odhadovaný kumulatívny výskyt potvrdenej ONJ po 3 rokoch bol 2,8 % (95% IS: 2,3 - 3,5 %). Miera v 1. roku bola 0,8 % a v 2. roku 2,0 %. Miera potvrdených ONJ v 3. roku bola najvyššia u pacientov s myelómom (4,3%) a najnižšia u pacientov s rakovinou prsníka (2,4%). Prípady potvrdenej ONJ boli štatisticky významne vyššie u pacientov s mnohopočetným myelómom ($p = 0,03$) ako pri iných druhoch rakoviny.

Výsledky klinických skúšaní pri liečbe TIH

Klinické skúšania pri hyperkalciémii vyvolanej nádorom (TIH) ukázali, že pre účinok kyseliny zoledrónovej je charakteristický pokles vápnika v sére a vylučovania vápnika močom. Vo fáze I sa v klinických skúšaníach na zistenie dávky u pacientov s miernou až stredne ťažkou hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH) skúšali účinné dávky v rozmedzí približne 1,2–2,5 mg.

Na stanovenie účinkov 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s 90 mg pamidronátu sa vo vopred plánovej analýze zlúčili výsledky dvoch pilotných multicentrických skúšaní s pacientmi s TIH.

Normalizácia korigovaného vápnika v sére bola rýchlejšia na 4. deň pri 8 mg kyseliny zoledrónovej a na 7. deň pri 4 mg a 8 mg kyseliny zoledrónovej. Pozorovala sa nasledujúca odpoveď na liečbu:

Tabuľka 5 Podiel pacientov s úplnou odpoveďou na liečbu podľa dní v zlúčených klinických skúšaníach TIH

	4. deň	7. deň	10. deň
Kyselina zoledrónová 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Kyselina zoledrónová 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 v porovnaní s pamidronátom			

Medián času do dosiahnutia normokalcémie bol 4 dni. Medián času do relapsu (opätovné stúpnutie sérového vápnika korigovaného podľa albumínu na $\geq 2,9$ mmol/l) bol 30 až 40 dní u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 17 dňom u pacientov liečených 90 mg pamidronátu (hodnoty p: 0,001 pre 4 mg a 0,007 pre 8 mg kyseliny zoledrónovej). Medzi oboma dávkami kyseliny zoledrónovej neboli štatisticky významné rozdiely.

V klinických skúšaníach bolo 69 pacientov s relapsom alebo bez odpovede na začiatočnú liečbu (kyselina zoledrónová 4 mg, 8 mg alebo pamidronát 90 mg) opäť liečených 8 mg kyseliny zoledrónovej. Podiel takýchto pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď, bol asi 52%. Pretože títo pacienti boli liečení len dávkou 8 mg, nie sú údaje, ktoré by umožnili porovnanie s dávkou 4 mg kyseliny zoledrónovej.

V klinických skúšaníach s pacientmi s hyperkalcémiou vyvolanou nádorom (TIH) bol celkový profil bezpečnosti u všetkých troch skupín liečby (kyselina zoledrónová 4 mg a 8 mg a pamidronát 90 mg) podobný čo do typu a závažnosti.

Pediatrická populácia

Výsledky klinických skúšaní v liečbe závažnej osteogenesis imperfecta u pediatrických pacientov vo veku od 1 do 17 rokov

Účinky intravenózne podávanej kyseliny zoledrónovej v liečbe pediatrických pacientov (vo veku od 1 do 17 rokov) so závažnou osteogenesis imperfecta (typy I, III a IV) sa porovnali s intravenózne podávaným pamidronátom v jednej medzinárodnej, multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdii so 74 a 76 pacientmi v uvedených skupinách liečby. Liečba v štúdii trvala 12 mesiacov a predchádzalo jej 4- až 9-týždňové obdobie skríningu, v ktorom sa počas najmenej 2 týždňov užívali doplnky vitamínu D a elementárneho vápnika. V klinickom programe pacienti vo veku od 1 do < 3 roky dostávali 0,025 mg/kg kyseliny zoledrónovej (až do najvyššej jednorazovej dávky 0,35 mg) každé 3 mesiace a pacienti vo veku od 3 do 17 rokov dostávali 0,05 mg/kg kyseliny zoledrónovej (až do najvyššej jednorazovej dávky 0,83 mg) každé 3 mesiace. Štúdia s extenziou sa vykonala na preskúmanie dlhodobej celkovej bezpečnosti a bezpečnosti pre obličky pri podávaní kyseliny zoledrónovej raz za rok alebo dvakrát za rok počas 12 mesiacov liečby v extenzii u detí, ktoré v základnej štúdii ukončili jeden rok liečby buď kyselinou zoledrónovou, alebo pamidronátom.

Primárnym koncovým ukazovateľom v tejto štúdii bola percentuálna zmena minerálnej denzity kostí (BMD) v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Odhadované účinky liečby na BMD boli podobné, ale usporiadanie klinického skúšania nepostačovalo na preukázanie noninferiority účinnosti kyseliny zoledrónovej. Najmä účinnosť na incidencia zlomenín alebo bolesť sa jednoznačne nepreukázala. Zlomeniny dlhých kostí dolných končatín boli hlásené ako nežiaduce udalosti u približne 24% (femur) a 14% (tíbia) pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta liečených kyselinou zoledrónovou oproti 12% a 5% pacientov liečených pamidronátom, bez ohľadu na typ ochorenia a kauzalitu, ale celková incidencia zlomenín bola porovnateľná u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a pamidronátom: 43% (32/74) oproti 41% (31/76).

Interpretáciu rizika zlomenín komplikuje skutočnosť, že zlomeniny sú ako súčasť priebehu ochorenia častou udalosťou u pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta.

Typ nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali u tejto populácie, bol podobný, ako sa predtým zaznamenal u dospelých s pokročilými malignitami s postihnutím kosti (pozri časť 4.8). Nežiaduce reakcie usporiadané podľa frekvencie sú uvedené v Tabuľke 6. Použila sa nasledujúca obvyklá klasifikácia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 6 Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta¹

Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Tachykardia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Nazofaryngitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Vracanie, nauzea
Časté:	Bolesť brucha
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	Bolesť končatín, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Pyrexia, únava
Časté:	Reakcia akútnej fázy, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Hypokalcémia
Časté:	Hypofosfatémia

¹ Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa s frekvenciou $< 5\%$ boli medicínsky vyhodnotené a ukázalo sa, že tieto prípady zodpovedajú overenému profilu bezpečnosti Zomety (pozri časť 4.8).

U pediatrických pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta sa zdá, že kyselina zoledrónová je v porovnaní s pamidronátom spojená s výraznejším rizikom reakcie akútnej fázy, hypokalcémie a nevysvetlenej tachykardie, ale tieto rozdiely sa znižovali pri následných infúziách.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kyselinou zoledrónovou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe hyperkalciémie vyvolanej nádorom a v prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách (informácie o použitív pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri jednorazových a opakovaných infúziách trvajúcich 5 a 15 minút, ktorými sa podalo 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledrónovej 64 pacientom s metastázami v kostiach, sa zistili nasledujúce farmakokinetické údaje, ktoré nezáviseli od dávky.

Po začatí infúzie kyseliny zoledrónovej sa plazmatické koncentrácie kyseliny zoledrónovej rýchlo zvýšili a dosiahli maximum na konci podania infúzie, po ktorom nasledoval rýchly pokles na $< 10\%$ maxima po 4 hodinách a $< 1\%$ maxima po 24 hodinách, s následným dlhým obdobím veľmi nízkych koncentrácií nepresahujúcich $0,1\%$ maxima pred druhou infúziou kyseliny zoledrónovej na 28. deň.

Intravenózne podaná kyselina zoledrónová sa eliminuje trojfázovým procesom: rýchle dvojfázové vymiznutie zo systémového obehu s polčasmi $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodiny, po ktorých nasleduje dlhá eliminačná fáza s konečným polčasom eliminácie $t_{1/2\gamma}$ 146 hodín. Po opakovanom podávaní každých

28 dní nedošlo k akumulácii kyseliny zoledrónovej v plazme. Kyselina zoledrónová sa nemetabolizuje a vylučuje sa nezmenená obličkami. Počas prvých 24 hodín sa v moči nájde $39 \pm 16\%$ podanej dávky, zatiaľ čo zvyšok sa v zásade viaže na tkanivo kostí. Z kostného tkaniva sa veľmi pomaly uvoľňuje späť do systémového obehu a vylučuje sa obličkami. Celkový telesný klírens je $5,04 \pm 2,5$ l/hod, a to nezávisle od dávky a bez ovplyvnenia pohlavím, vekom, rasou a telesnou hmotnosťou. Predĺženie infúzie z 5 na 15 minút znížilo koncentráciu kyseliny zoledrónovej na konci infúzie o 30%, ale neovplyvnilo plochu pod krivkou koncentrácie oproti času.

Tak ako aj pri iných bisfosfonátoch, variabilita farmakokinetických parametrov kyseliny zoledrónovej medzi pacientmi bola vysoká.

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje o kyseline zoledrónovej u pacientov s hyperkalciémiou alebo u pacientov s insuficienciou pečene. Kyselina zoledrónová neinhibuje ľudské enzýmy P450 *in vitro*, nevykazuje biotransformáciu a v štúdiách na zvieratách sa v stolici našli $< 3\%$ podanej dávky, čo naznačuje, že funkcia pečene nezohráva významnú úlohu vo farmakokinetike kyseliny zoledrónovej.

Pri určení vzťahu medzi obličkovým klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu predstavoval obličkový klírens $75 \pm 33\%$ klírensu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota bola 84 ± 29 ml/min (rozmedzie 22–143 ml/min) u 64 sledovaných pacientov s karcinómami. Analýza v tejto skupine ukázala, že u pacienta s klírensom kreatinínu 20 ml/min (ťažké poškodenie funkcie obličiek) alebo 50 ml/min (stredne ťažké poškodenie) bude zodpovedajúci predpokladaný klírens kyseliny zoledrónovej 37% alebo 72% hodnoty pacienta, ktorý má klírens kreatinínu 84 ml/min. Sú dostupné len obmedzené farmakokinetické údaje o pacientoch s ťažkou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

V *in vitro* štúdií vykazovala kyselina zoledrónová nízku afinitu ku krvinkám ľudskej krvi s priemernou hodnotou pomeru koncentrácií v krvi a plazme 0,59 pri rozsahu koncentrácií 30 ng/ml až 5000 ng/ml. Väzba na bielkoviny je nízka, neviazaná frakcia predstavuje 60% pri 2 ng/ml až 77% pri 2000 ng/ml kyseliny zoledrónovej.

Osobitné populácie pacientov

Pediatrickí pacienti

Obmedzené farmakokinetické údaje u detí so závažnou osteogenesis imperfecta naznačujú, že farmakokinetika kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 3 až 17 rokov je podobná ako u dospelých pri podobnej hladine dávok mg/kg. Vek, telesná hmotnosť, pohlavie a klírens kreatinínu zrejme nemajú žiadny vplyv na systémovú expozíciu kyseline zoledrónovej.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Najvyššia neletálna jednorazová intravenózna dávka bola 10 mg/kg telesnej hmotnosti u myši a 0,6 mg/kg u potkanov.

Subchronická a chronická toxicita

Kyselina zoledrónová sa dobre znášala, keď sa podávala subkutánne potkanom a intravenózne psom v dávkach do 0,02 mg/kg denne počas 4 týždňov. Podávanie 0,001 mg/kg/deň subkutánne potkanom a 0,005 mg/kg intravenózne psom raz za 2–3 dni počas až 52 týždňov sa tiež dobre znášalo.

Najčastejším nálezom v štúdiách pri opakovanom podávaní bolo zväčšenie primárnej trabekulárnej časti kosti v metafýzách dlhých kostí u rastúcich zvierat pri takmer všetkých dávkach, čo bol nález v súlade s farmakologickou antiresorpčnou účinnosťou látky.

Bezpečné rozmedzie dávok vzhľadom na účinky na obličky bolo úzke v štúdiách pri dlhodobom opakovanom parenterálnom podávaní zvieratám, ale kumulatívne hladiny bez nežiaducich príhod v

štúdiách pri jednorazovom podaní (1,6 mg/kg) a pri opakovanom podávaní až do jedného mesiaca (0,06–0,6 mg/kg/deň) nenaznačili účinky na obličky pri dávkach ekvivalentných alebo prevyšujúcich najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku u ľudí. Dlhodobejšie opakované podávanie v dávkach, ktoré zahrnuje aj najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku kyseliny zoledrónovej u ľudí, vyvolalo toxické účinky v iných orgánoch vrátane gastrointestinálneho traktu, pečene, sleziny a pľúc, ako aj v mieste podania intravenózneho inžektie.

Reprodukčná toxicita

Kyselina zoledrónová bola teratogénna u potkanov v subkutánných dávkach $\geq 0,2$ mg/kg. Hoci sa u králikov nepozorovala žiadna teratogenita alebo fetotoxicita, zistila sa toxicita pre matky. Dystokia sa pozorovala pri najnižšej skúšanej dávke u potkanov (0,01 mg/kg telesnej hmotnosti).

Mutagenita a karcinogenita

Kyselina zoledrónová nebola mutagénna vo vykonaných testoch mutagenity a testy na karcinogenitu neposkytli žiadne dôkazy o karcinogénnom potenciále.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Citrónan sodný
Voda na inžektie

6.2 Inkompatibility

Aby sa zabránilo prípadným inkompatibility, Zometa infúzny koncentrát sa má zriediť 0,9% m/V roztokom chloridu sodného alebo 5% m/V roztokom glukózy.

Tento liek sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmočné katióny, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať ako jednorazový intravenózne roztok osobitnou infúznou súpravou.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po zriedení: Z mikrobiologického hľadiska sa má nariadený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávaní pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C – 8°C. Schladený roztok má potom pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii infúzneho roztoku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inžekčná liekovka: bezfarebné sklo so zátkou z bromobutyllovej gumy pokrytou vrstvou fluoropolyméru a hliníkovým uzáverom s plastovým strhávacím krytom.

Jednotlivé balenia obsahujúce 1 alebo 4 inžekčné liekovky.

Spoločné balenia obsahujúce 10 (10 balení po 1) injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním sa 5,0 ml koncentrátu z jednej injekčnej liekovky alebo objem koncentrátu odobratý podľa potreby musí ďalej zriediť 100 ml infúzneho roztoku, ktorý neobsahuje vápnik (0,9% m/V roztok chloridu sodného alebo 5% m/V roztok glukózy).

Ďalšie informácie o manipulácii so Zometou vrátane pokynov na prípravu znížených dávok sú uvedené v časti 4.2.

Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy. Len na jednorazové použitie.

Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc.

Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča, aby nelikvidovali nepoužitú Zometu domovou stokovou sieťou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/176/004-006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. marca 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. marca 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg/100 ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Prevencia príhod súvisiacich so skeletom (patologické zlomeniny, kompresia miechy, rádioterapia alebo chirurgický zákrok na kosti, alebo hyperkalciémia vyvolaná nádorom) u dospelých pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách.
- Liečba dospelých pacientov s hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zometu smú predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov. Pacienti liečení Zometou majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu na pripomenutie pre pacienta.

Dávkovanie

Prevencia príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách
Dospelí a starší ľudia

Odporúčaná dávka pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách je 4 mg kyseliny zoledrónovej každé 3 až 4 týždne.

Pacientom sa má perorálne podávať aj doplnok 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D denne.

Pri rozhodovaní o liečbe na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s metastázami v kostiach sa má vziať do úvahy, že účinok liečby sa prejaví za 2-3 mesiace.

Liečba TIH

Dospelí a starší ľudia

Odporúčaná dávka pri hyperkalciémii (vápnik v sére korigovaný podľa albumínu $\geq 12,0$ mg/dl alebo 3,0 mmol/l) je jednorazová dávka 4 mg kyseliny zoledrónovej.

Porucha funkcie obličiek

TIH:

O liečbe Zometou u pacientov s TIH, ktorí majú aj ťažké poškodenie funkcie obličiek, sa má uvažovať len po vyhodnotení rizík a prospešnosti liečby. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti

s kreatinínom v sére $> 400 \mu\text{mol/l}$ alebo $> 4,5 \text{ mg/dl}$. Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s TIH s kreatinínom v sére $< 400 \mu\text{mol/l}$ alebo $< 4,5 \text{ mg/dl}$ (pozri časť 4.4).

Prevenca príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách:

Pri začatí liečby Zometou u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo metastatickými léziami kostí pri solidných nádoroch sa majú stanoviť kreatinín v sére a klírens kreatinínu (CLcr). CLcr sa vypočíta zo sérového kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Použitie Zomety sa neodporúča u pacientov, ktorí majú pred začatím liečby ťažké poškodenie funkcie obličiek, definované u tejto skupiny pacientov ako CLcr $< 30 \text{ ml/min}$. Z klinických skúšaní Zomety boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére $> 265 \mu\text{mol/l}$ alebo $> 3,0 \text{ mg/dl}$.

Pacientom s normálnou funkciou obličiek (definovanou ako CLcr $> 60 \text{ ml/min}$) možno podávať infúzny roztok kyseliny zoledrónovej $4 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ priamo bez ďalšej prípravy. U pacientov s metastázami v kostiach, ktorí majú pred začatím liečby mierne až stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek, definované u tejto skupiny pacientov ako CLcr $30\text{--}60 \text{ ml/min}$, sa odporúčajú znížené dávky Zomety (pozri aj časť 4.4).

Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka Zomety*
> 60	$4,0 \text{ mg}$ kyseliny zoledrónovej
$50\text{--}60$	$3,5 \text{ mg}^*$ kyseliny zoledrónovej
$40\text{--}49$	$3,3 \text{ mg}^*$ kyseliny zoledrónovej
$30\text{--}39$	$3,0 \text{ mg}^*$ kyseliny zoledrónovej

*Dávky sa vypočítali za predpokladu cieľovej AUC $0,66(\text{mg}\cdot\text{hod/l})$ (CLcr = 75 ml/min). Očakáva sa, že zníženými dávkami sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek dosiahne rovnaká AUC, aká sa pozoruje u pacientov s klírensom kreatinínu 75 ml/min .

Po začatí liečby sa má stanoviť kreatinín v sére pred každou dávkou Zomety a liek sa nemá podať, ak sa zhoršila funkcia obličiek. V klinických skúšaniach sa zhoršenie funkcie obličiek definovalo ako:

- Zvýšenie o $0,5 \text{ mg/dl}$ alebo $44 \mu\text{mol/l}$ u pacientov s normálnou východiskovou hodnotou kreatinínu v sére ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ alebo $< 124 \mu\text{mol/l}$);
- Zvýšenie o $1,0 \text{ mg/dl}$ alebo $88 \mu\text{mol/l}$ u pacientov s abnormálnou východiskovou hodnotou kreatinínu ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ alebo $> 124 \mu\text{mol/l}$).

V klinických skúšaniach sa pokračovalo v liečbe Zometou, len ak sa hladina kreatinínu vrátila do rozmedzia 10% nad východiskovou hodnotou (pozri časť 4.4). V liečbe Zometou sa má pokračovať s rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 1 rok až 17 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania nadávkovanie.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Zometa $4 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ infúzny roztok sa má podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

Pre pacientov s normálnou funkciou obličiek, definovanou ako CLcr $> 60 \text{ ml/min}$, sa infúzny roztok kyseliny zoledrónovej $4 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ nesmie ďalej riediť.

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa odporúčajú znížené dávky Zomety (pozri časť „Dávkovanie“ vyššie a časť 4.4).

Pokyny na prípravu znížených dávok pre pacientov s východiskovou hodnotou CLcr $\leq 60 \text{ ml/min}$ pozri nižšie v Tabuľke 1. Odoberte určený objem roztoku Zomety z fľaše a nahraďte ho rovnakým objemom sterilného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml ($0,9\%$) na injekciu alebo 5% roztoku glukózy na injekciu.

Tabuľka 1 Príprava znížených dávok infúzneho roztoku Zomety 4 mg/100 ml

Východisková hodnota klírensu kreatinínu (ml/min)	Odoberte nasledujúce množstvo infúzneho roztoku Zomety (ml)	Nahrad'te nasledujúcim objemom sterilného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% roztoku glukózy na injekciu (ml)	Upravená dávka (mg kyseliny zoledrónovej v 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zometa 4 mg/100 ml infúzny roztok sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Pacienti musia byť trvale dostatočne hydratovaní pred podaním Zomety a po ňom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pred podaním Zomety je nutné pacientov vyšetriť, aby sa overilo, či sú dostatočne hydratovaní.

U pacientov s rizikom zlyhania srdca je nutné vyvarovať sa nadbytočnej hydratácie.

Po začatí liečby Zometou sa majú starostlivo sledovať bežné metabolické parametre súvisiace s hyperkalciémiou, ako sú hladiny vápnika, fosfátu a horčíka v sére. Ak vznikne hypokalciémia, hypofosfatémia alebo hypomagneziémia, môže byť potrebná krátkodobá suplementárna liečba. Neliečení pacienti s hyperkalciémiou majú spravidla určitý stupeň poruchy funkcie obličiek, preto sa má zvážiť starostlivé sledovanie funkcie obličiek.

Zometa obsahuje rovnaké liečivo, aké sa nachádza v lieku Aclasta (kyselina zoledrónová). Pacienti, ktorí sa liečia Zometou, sa nemajú súčasne liečiť aj Aclastou alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe.

Insuficiencia obličiek

Stav pacientov s TIH a preukázaným zhoršením funkcie obličiek je nutné patrične zhodnotiť a zvážiť, či prípadná prospešnosť liečby Zometou je väčšia ako jej možné riziko.

Pri rozhodovaní o tom, či pacientom s metastázami v kostiach podať preventívnu liečbu proti príhodám súvisiacim so skeletom, treba vziať do úvahy, že účinok liečby nastupuje za 2–3 mesiace.

V súvislosti so Zometou sa zaznamenali poruchy funkcie obličiek. Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už existujúce poškodenie funkcie obličiek, viaceré liečebné cykly Zomety a iných bisfosfonátov, ako aj použitie iných nefrotoxických liekov. Hoci sa podaním kyseliny zoledrónovej v dávke 4 mg počas 15 minút toto riziko zníži, zhoršenie funkcie obličiek sa napriek tomu môže vyskytnúť. Zhoršenie funkcie obličiek, progresia do zlyhania

obličiek a dialýzy boli hlásené u pacientov po začiatkovej dávke alebo jednorazovej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej. K zvýšeniu kreatinínu v sére dochádza aj u niektorých pacientov pri chronickom podávaní Zomety v odporúčaných dávkach na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom, aj keď zriedkavejšie.

Hladiny kreatinínu v sére pacientov sa majú stanoviť pred každou dávkou Zomety. Pri začatí liečby pacientov s metastázami v kostiach s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa odporúčajú nižšie dávky kyseliny zoledrónovej. Pacientom, u ktorých sa dokáže zhoršenie funkcie obličiek počas liečby, sa Zometa nemá podať. Zometa sa má znovu podať len vtedy, keď sa ich kreatinín v sére vráti do rozmedzia 10% nad východiskovú hodnotu. Liečba Zometou sa má znovu začať s rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

Vzhľadom na prípadný účinok kyseliny zoledrónovej na funkciu obličiek, nedostatok klinických údajov o bezpečnosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek na začiatku liečby (v klinických skúšaniach definované ako kreatinín v sére $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ alebo $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ u pacientov s TIH a $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ alebo $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ u pacientov s rakovinou a metastázami v kostiach) a len obmedzené farmakokinetické údaje u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek na začiatku liečby (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$), použitie Zomety u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek sa neodporúča.

Insuficiencia pečene

Pretože sú dostupné len obmedzené klinické údaje o pacientoch so závažnou insuficienciou pečene, nemožno dať žiadne osobitné odporúčania pre túto skupinu pacientov.

Osteonekróza

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste (ONJ) sa zaznamenala menej často v klinických skúšaniach u pacientov užívajúcich Zometu. Postmarketingové skúsenosti a literatúra naznačujú vyššiu frekvenciu hlásení ONJ na základe typu nádoru (pokročilý karcinóm prsníka, mnohopočetný myelóm). Štúdia preukázala, že ONJ bola vyššia u pacientov s myelómom v porovnaní s inými druhmi rakoviny (pozri časť 5.1).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach, s výnimkou pohotovostných lekárskeho situácií. Prehliadka chrupu s vhodnými preventívnymi dentálnymi zákrokmi a stanovenie individuálneho pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

Pri hodnotení individuálneho rizika vzniku ONJ u pacienta sa majú vziať do úvahy nasledujúce rizikové faktory:

- Účinnosť bisfosfonátu (vyššie riziko pri vysoko účinných látkach), cesta podania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka bisfosfonátu.
- Rakovina, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie.
- Súbežná liečba: chemoterapia, inhibítory angiogenézy (pozri časť 4.5), rádioterapia krku a hlavy, kortikosteroidy.
- Choroba zubov v anamnéze, nedostatočná hygiena ústnej dutiny, choroba periodontu, invazívne dentálne zákroky (napr. extrakcie zubov) a nesprávne priliehajúce zubné protézy.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby Zometou udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek symptómy týkajúce sa úst, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok. Invazívne dentálne zákroky sa počas liečby majú vykonávať iba po starostlivom zvážení a je potrebné sa im vyhnúť krátko pred podaním kyseliny zoledrónovej alebo po ňom. Dentálny chirurgický zákrok môže zhoršiť stav pacientov, u ktorých počas liečby bisfosfonátom vznikne osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú dentálne zákroky.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeľuste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrojúci lekár a zubný lekár alebo stomatochirurg, ktorý je odborníkom na osteonekrózu čeľuste. Má sa zväžiť dočasné prerušenie liečby kyselinou zoledrónovou až do vymiznutia ochorenia a oslabenia faktorov prispievajúcich k riziku, pokiaľ je to možné.

Osteonekróza iných anatomických častí

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zväžiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

Vyskytli sa tiež sporadické hlásenia o osteonekróze iných častí vrátane bedra a stehennej kosti, ktoré sa zaznamenali prevažne u dospelých pacientov s malignitami liečených Zometou.

Bolesť svalov a kostí

Po uvedení na trh bola hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť u pacientov používajúcich Zometu. Takéto hlásenia však neboli časté. Čas do nástupu symptómov sa rôznil od jedného dňa do niekoľkých mesiacov od začatia liečby. U väčšiny pacientov sa symptómy zmiernili po skončení liečby. Podsúbor pacientov mal recidívu symptómov, keď sa im znovu podala Zometa alebo iný bisfosfonát.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zväžiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Hypokalcémia

U pacientov liečených Zometou sa zaznamenala hypokalcémia. Popri prípadoch závažnej hypokalcémie sa sekundárne zaznamenali srdcové arytmie a neurologické nežiaduce udalosti (vrátane kŕčov, hypoestézie a tetanie). Zaznamenali sa prípady závažnej hypokalcémie vyžadujúcej hospitalizáciu. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť hypokalcémia ohrozujúca život (pozri časť 4.8). Pri podávaní Zometry spolu s liekmi, ktoré spôsobujú hypokalcémiu, sa z dôvodu možných synergických účinkov končiacich vážnou hypokalcémiou odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby Zometou sa má stanoviť vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalcémia. Pacientom sa má podať dostatok doplnkov vápnika a vitamínu D.

Zometa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa však na zriedenie Zometry pred podaním použije roztok soli (0,9% m/V roztok chloridu sodného), dávka prijatého sodíka by bola vyššia.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických skúšaníach sa Zometa podávala súčasne s bežne používanými protinádorovými liekmi, diuretikami, antibiotikami a analgetikami bez toho, aby sa vyskytli klinicky zjavné interakcie. Kyselina zoledrónová sa *in vitro* neviaže vo významnej miere na bielkoviny plazmy a neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2), neuskutočnili sa žiadne formálne klinické interakčné štúdie.

Opatrnosť sa odporúča pri súčasnom podávaní bisfosfonátov s aminoglykozidmi, kalcitonínom alebo slučkovými diuretikami, pretože tieto skupiny liečiv môžu mať aditívny účinok, čo má za následok nižšiu hladinu vápnika v sére na dlhšiu dobu, ako sa požaduje (pozri časť 4.4).

Pri použití Zomety súčasne s inými potenciálne nefrotoxickými liekmi je nutná opatrnosť. Počas liečby sa musí venovať pozornosť aj možnému vzniku hypomagneziémie.

U pacientov s mnohopočetným myelómom sa môže zvýšiť riziko poruchy funkcie obličiek pri intravenóznom podaní Zomety v kombinácii s talidomidom.

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Zomety súbežne s liekmi s antiangiogénnym účinkom z dôvodu hlásení o zvýšenej incidencii ONJ u pacientov liečených súbežne týmito liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny zoledrónovej u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity kyseliny zoledrónovej na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Zometa sa nemá používať počas gravidity. Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby sa vyhli otehotneniu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina zoledrónová vylučuje do ľudského mlieka. Zometa je kontraindikovaná u dojčiacich žien (pozri časť 4.3).

Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu generácie rodičov a F1 sa vyhodnotili u potkanov. Výsledkom boli vystupňované farmakologické účinky, pri ktorých sa predpokladá súvislosť s inhibíciou metabolizácie kostrového vápnika vyvolanou touto látkou, ktorá spôsobila hypokalcémiu v období pôrodu, čo je skupinový účinok bisfosfonátov, dystokiu a predčasné ukončenie štúdie. Tieto výsledky tak znemožnili stanovenie definitívneho účinku kyseliny zoledrónovej na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nežiaduce reakcie, ako sú závraty a somnolencia, môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, preto je potrebná opatrnosť, keď sa Zometa použije v čase vedenia vozidla a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Do troch dní od podania Zomety bola často hlásená reakcia akútnej fázy so symptómami, ktoré zahŕňali bolesť kostí, horúčku, únavu, bolesť kĺbov, bolesť svalov, zimnicu a artritídu s následným

opuchom kĺbov; tieto symptómy obvykle ustúpia počas niekoľkých dní (pozri opis vybraných nežiaducich reakcií).

Významné identifikované riziká pri Zomete v schválených indikáciách sú nasledovné: Poškodenie funkcie obličiek, osteonekróza čeľuste, reakcia akútnej fázy, hypokalciémia, fibrilácia predsiení, anafylaxia, intersticiálna choroba pľúc. Frekvencia každého z týchto identifikovaných rizík je uvedená v Tabuľke 2.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie uvedené v Tabuľke 2 sa súhrnne zaznamenali po prevažne chronickej liečbe 4 mg kyseliny zoledrónovej v klinických skúšaníach a v hláseniach po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 2

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pričom frekvencia je určená nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Časté:	Anémia
Menej časté:	Trombocytopénia, leukopénia
Zriedkavé:	Pancytopenia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Menej časté:	Reakcie z precitlivenosti
Zriedkavé:	Angioneurotický edém
<i>Psychické poruchy</i>	
Menej časté:	Úzkosť, poruchy spánku
Zriedkavé:	Zmätenosť
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závraty, parestézie, dysgeúzia, hypestézie, hyperestézie, tremor, somnolencia
Veľmi zriedkavé:	Krče, hypoestézia a tetania (sekundárne pri hypokalciémii)
<i>Poruchy oka</i>	
Časté:	Konjunktivitída
Menej časté:	Neostré videnie, skleritída a zápal orbity
Zriedkavé:	Uveitída
Veľmi zriedkavé:	Episkleritída
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
Menej časté:	Hypertenzia, hypotenzia, fibrilácia predsiení, hypotenzia spôsobujúca synkopu alebo obehový kolaps
Zriedkavé:	Bradykardia, srdcová arytmia (sekundárne pri hypokalciémii)
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
Menej časté:	Dyspnoe, kašeľ, bronchokonstrikcia
Zriedkavé:	Intersticiálna choroba pľúc
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté:	Nauzea, vracanie, znížený apetít
Menej časté:	Hnačka, zápcha, bolesť brucha, dyspepsia, stomatitída, suchosť v ústach

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté:	Svrbenie, exantém (vrátane erytematózneho a makulárneho exantému), zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	Bolesť kostí, bolesť svalov, bolesť kĺbov, generalizovaná bolesť
Menej časté:	Svalové spazmy, osteonekróza čeľuste
Veľmi zriedkavé:	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) a iných anatomických častí vrátane stehennej kosti a bedra
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Zhoršenie funkcie obličiek
Menej časté:	Akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria
Zriedkavé:	Získaný Fanconiho syndróm
Neznáme:	Tubulointersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté:	Horúčka, syndróm podobný chrípke (zahŕňajúci únavu, zimnicu, celkový pocit nevoľnosti a návaly tepla)
Menej časté:	Asténia, periférny edém, reakcie v mieste podania (zahŕňajúce bolesť, podráždenie, opuch a induráciu), bolesť na hrudi, zvýšenie hmotnosti, anafylaktická reakcia/šok, urtikária
Zriedkavé:	Artritída a opuch kĺbov ako symptómy reakcie akútnej fázy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Hypofosfatémia
Časté:	Zvýšenie kreatinínu a močoviny v krvi, hypokalcémia
Menej časté:	Hypomagneziémia, hypokaliémia
Zriedkavé:	Hyperkaliémia, hypernatriémia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Porucha funkcie obličiek

Zometa sa dávala do súvislosti s hláseniami o dysfunkcii obličiek. V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti z registračných klinických skúšaní Zomety na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s pokročilými malignitami s postihnutím kostí bola nasledovná frekvencia porúch funkcie obličiek ako nežiaducich udalostí, pri ktorých bolo podozrenie na súvislosť so Zometou (nežiaduce reakcie): mnohopočetný myelóm (3,2%), karcinóm prostaty (3,1%), karcinóm prsníka (4,3%), nádory pľúc a iné solídne nádory (3,2%). Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už prítomné poškodenie funkcie obličiek, viaceré cykly podávania Zomety alebo iných bisfosfonátov, ako aj súbežné použitie nefrotoxických liekov alebo podanie infúzie za kratší čas, než sa v súčasnosti odporúča. Zhoršenie funkcie obličiek progredujúce do zlyhania obličiek a dialýzy sa zaznamenalo u pacientov po úvodnej dávke alebo po jedinej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

Osteonekróza čeľuste

Prevažne u pacientov s rakovinou liečených liekmi inhibujúcimi resorpciu kosti, ako je Zometa, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časť 4.4). Mnohí z týchto pacientov tiež užívali chemoterapiu a kortikosteroidy a mali príznaky lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy. Väčšina hlásení sa týka pacientov s rakovinou po extrakcii zubov alebo iných dentálnych chirurgických zákrokoch.

Fibrilácia predsiení

V jednom randomizovanom, dvojito slepom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcim 3 roky, v ktorom sa vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť 5 mg kyseliny zoledrónovej podávanej raz ročne oproti placebo v liečbe postmenopauzálnych osteoporózy (PMO), bola celková incidencia fibrilácie predsiení 2,5% (96 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej, a 1,9% (75 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol 1,3% (51 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej, a 0,6% (22 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Nerovnováha pozorovaná v tomto klinickom skúšaní sa nepozorovala v iných skúšaniach s kyselinou zoledrónovou, vrátane skúšaní Zomety (kyseliny zoledrónovej) 4 mg každé 3-4 týždne u onkologických pacientov. Mechanizmus, ktorý spôsobil zvýšenú incidencia fibrilácie predsiení v tomto jedinom klinickom skúšaní, nie je známy.

Reakcia akútnej fázy

Túto nežiaducu reakciu na liek tvorí zoskupenie symptómov, ku ktorým patrí horúčka, bolesť svalov, bolesť hlavy, bolesť končatín, nauzea, vracanie, hnačka, bolesť kĺbov a artritída s následným opuchom kĺbov. Čas ich nástupu je ≤ 3 dni po infúzii Zomety a táto reakcia sa tiež označuje ako symptómy „podobné chrípke“ alebo „po podaní“.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledovné reakcie (frekvencia zriedkavé):

Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty).

Nežiaduce reakcie na liek spojené s hypokalcémiou

Hypokalcémia je závažné riziko identifikované pri používaní Zomety v rámci schválených indikácií. Na základe zhodnotenia prípadov z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh existuje dostatok dôkazov na preukázanie súvislosti medzi liečbou Zometou, hlásenými prípadmi hypokalcémie a sekundárnym vznikom srdcovej arytmie. Navyše existuje dôkaz o súvislosti medzi hypokalcémiou a sekundárnymi neurologickými udalosťami hlásenými v týchto prípadoch vrátane kŕčov, hypoestézie a tetanie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Klinické skúsenosti s akútnym predávkovaním Zomety sú obmedzené. Zaznamenali sa aj omylom podané dávky až do 48 mg kyseliny zoledrónovej. Pacientov, ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky (pozri časť 4.2), je potrebné starostlivo sledovať, pretože sa pozorovalo poškodenie funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) a poruchy sérových elektrolytov (vrátane vápnika, fosforu a horčíka). Ak vznikne hypokalcémia, majú sa podať infúzie glukonanu vápenatého, ak je to klinicky indikované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu chorôb kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov a pôsobí primárne na kosti. Je to inhibitor resorpcie kostí, spôsobenej osteoklastami.

Selektívny účinok bisfosfonátov na kosti podmieňuje ich vysoká afinita k mineralizovanej kosti, ale presný mechanizmus na úrovni molekúl, ktorý vedie k inhibícii aktivity osteoklastov, zatiaľ nie je jasný. V dlhodobých štúdiách na zvieratách kyselina zoledrónová tlmí resorpciu kosti bez nepriaznivého ovplyvnenia tvorby, mineralizácie alebo mechanických vlastností kosti.

Kyselina zoledrónová je nielen účinným inhibítorom resorpcie kostí, ale má aj viaceré protinádorové vlastnosti, ktoré by mohli prispievať k jej celkovej účinnosti pri liečbe metastatického ochorenia kostí. V predklinických skúšaní sa ukázali nasledujúce vlastnosti:

- *In vivo*: inhibícia resorpcie kostí osteoklastami, ktorá mení mikroprostredie kostnej drene a robí ho menej priaznivým pre rast nádorových buniek, antiangiogenetický účinok a analgetický účinok.
- *In vitro*: inhibícia proliferácie osteoblastov, priamy cytostatický a proapoptotický účinok na nádorové bunky, synergický cytostatický účinok s inými protinádorovými liečivami, antiadhezívny a antiinvazívny účinok.

Výsledky klinických skúšaní pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách

Prvé randomizované, dvojito slepé klinické skúšanie kontrolované placebom porovnávalo 4 mg kyseliny zoledrónovej s placebom pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom (SRE) u pacientov s rakovinou prostaty. Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla aspoň jedna SRE, predĺžila medián času do prvej SRE o > 5 mesiacov a znížila výskyt príhod pripadajúcich na pacienta za rok - mieru morbidít skeletu. Analýza viacpočetných príhod ukázala zníženie rizika vzniku SRE v skupine 4 mg kyseliny zoledrónovej o 36% v porovnaní s placebom. Pacienti, ktorí dostávali 4 mg kyseliny zoledrónovej, hlásili menšie stupňovanie bolesti ako pacienti, ktorí dostávali placebo, pričom rozdiel dosiahol štatistickú významnosť v 3., 9., 21., a 24. mesiaci. Menej pacientov liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej utrpelo patologické zlomeniny. Účinky liečby boli menej výrazné u pacientov s blastickými léziami. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 3.

V druhom klinickom skúšaní, do ktorého boli zahrnuté solídne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty, kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov s SRE, predĺžila medián času do prvej SRE o > 2 mesiace a znížila mieru morbidít skeletu. Analýza viacpočetných príhod ukázala zníženie rizika vzniku SRE v skupine 4 mg kyseliny zoledrónovej o 30,7% v porovnaní s placebom. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 3 Výsledky účinnosti (pacienti s rakovinou prostaty liečení hormónmi)

	<u>Akakoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Podiel pacientov s SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Hodnota p	0,028		0,052		0,119	
Medián času do SRE (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
Hodnota p	0,009		0,020		0,055	
Miera morbidity skeletu	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Hodnota p	0,005		0,023		0,060	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,002		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

** Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

NA Nemožno použiť

Tabuľka 4 Výsledky účinnosti (solídne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty)

	<u>Akakoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Podiel pacientov s SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Hodnota p	0,039		0,064		0,173	
Medián času do SRE (dni)	236	155	NR	NR	424	307
Hodnota p	0,009		0,020		0,079	
Miera morbidity skeletu	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Hodnota p	0,012		0,066		0,099	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,003		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

** Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

NA Nemožno použiť

V treťom randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní fázy III sa porovnávala kyselina zoledrónová 4 mg a pamidronát 90 mg každé 3 až 4 týždne u pacientov s mnohopočetným myelómom

alebo rakovinou prsníka a aspoň jednou léziou kosti. Výsledky ukázali, že kyselina zoledrónová v dávke 4 mg vykazuje porovnateľnú účinnosť s 90 mg pamidronátu pri prevencii SRE. Analýza viacpočetných príhod ukázala významné zníženie rizika vzniku SRE o 16% u pacientov liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali pamidronát. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 5.

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti (pacienti s mnohopočetným myelómom a rakovinou prsníka)

	<u>Akakoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Podiel pacientov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Hodnota p	0,198		0,653		0,037	
Medián času do SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR
Hodnota p	0,151		0,672		0,026	
Miera morbidity skeletu	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Hodnota p	0,084		0,614		0,015	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,030		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

** Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

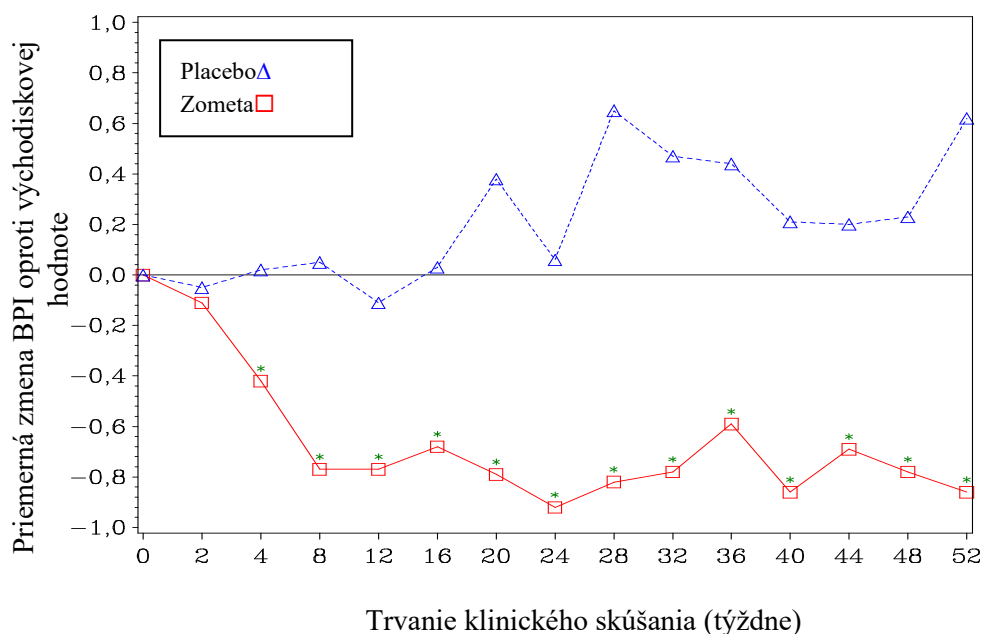
NA Nemožno použiť

Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg sa skúmala aj v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 228 pacientok s preukázanými metastázami do kostí pri rakovine prsníka, v ktorom sa vyhodnotil účinok 4 mg kyseliny zoledrónovej na pomer výskytu príhod súvisiacich so skeletom (SRE), vypočítaný ako celkový počet SRE príhod (okrem hyperkalcémie a po úprave vzhľadom na predchádzajúcu zlomeninu), delený obdobím celkového rizika. Pacientky dostávali buď 4 mg kyseliny zoledrónovej, alebo placebo každé štyri týždne počas jedného roka. Pacientky boli rovnomerne rozdelené do skupín liečby kyselinou zoledrónovou a placebom.

Výskyt SRE (príhody/osoba za rok) bol 0,628 pri kyseline zoledrónovej a 1,096 pri placebe. Podiel pacientok s aspoň jednou SRE (okrem hyperkalcémie) bol 29,8% v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou oproti 49,6% v skupine placeba ($p=0,003$). Medián času do vzniku prvej SRE sa v ramene liečby kyselinou zoledrónovou na konci klinického skúšania nedosiahol a v porovnaní s placebom bol významne dlhší ($p=0,007$). V porovnaní s placebom kyselina zoledrónová v dávke 4 mg znížila riziko SRE o 41% v analýze viacpočetných príhod (pomer rizika=0,59, $p=0,019$).

V skupine liečenej kyselinou zoledrónovou sa v porovnaní s placebom pozorovalo štatisticky významné zlepšenie pri hodnotení bolesti (pri použití Brief Pain Inventory, BPI) po 4 týždňoch a v každom neskoršom čase počas klinického skúšania (Obrázok 1). Hodnotenie bolesti pri kyseline zoledrónovej bolo trvale pod východiskovou hodnotou a zmiernenie bolesti sprevádzala tendencia k poklesu analgetického skóre.

Obrázok 1 Priemerné zmeny skóre podľa BPI oproti východiskovej hodnote. Vyznačené sú štatisticky významné rozdiely (* $p < 0,05$) pri porovnaní spôsobov liečby (4 mg kyseliny zoledrónovej oproti placebo)



Skúšanie CZOL446EUS122/SWOG

Primárnym cieľom tejto observačnej štúdie bolo odhadnúť kumulatívny výskyt osteonekrózy čeľuste (ONJ) po 3 rokoch u pacientov s rakovinou s kostnými metastázami, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú. Liečba inhibíciou osteoklastov, iná liečba rakoviny a zubná starostlivosť sa vykonávali podľa klinickej potreby, aby čo najlepšie reprezentovali lekársku a sociálnu starostlivosť. Vstupné dentálne vyšetrenie bolo odporúčané, ale nebolo povinné.

Spomedzi 3491 hodnotiteľných pacientov bolo potvrdených 87 prípadov diagnózy ONJ. Celkový odhadovaný kumulatívny výskyt potvrdenej ONJ po 3 rokoch bol 2,8 % (95% IS: 2,3 - 3,5 %). Miera v 1. roku bola 0,8 % a v 2. roku 2,0 %. Miera potvrdených ONJ v 3. roku bola najvyššia u pacientov s myelómom (4,3%) a najnižšia u pacientov s rakovinou prsníka (2,4%). Prípady potvrdenej ONJ boli štatisticky významne vyššie u pacientov s mnohopočetným myelómom ($p = 0,03$) ako pri iných druhoch rakoviny.

Výsledky klinických skúšaní pri liečbe TIH

Klinické skúšania pri hyperkalciémii vyvolanej nádorom (TIH) ukázali, že pre účinok kyseliny zoledrónovej je charakteristický pokles vápnika v sére a vylučovania vápnika močom. Vo fáze I sa v klinických skúšaniach na zistenie dávky u pacientov s miernou až stredne ťažkou hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH) skúšali účinné dávky v rozmedzí približne 1,2–2,5 mg.

Na stanovenie účinkov 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s 90 mg pamidronátu sa vo vopred plánovej analýze zlúčili výsledky dvoch pilotných multicentrických skúšaní s pacientmi s TIH. Normalizácia korigovaného vápnika v sére bola rýchlejšia na 4. deň pri 8 mg kyseliny zoledrónovej a na 7. deň pri 4 mg a 8 mg kyseliny zoledrónovej. Pozorovala sa nasledujúca odpoveď na liečbu:

Tabuľka 6 Podiel pacientov s úplnou odpoveďou na liečbu podľa dní v zlúčených klinických skúšaníach TIH

	4. deň	7. deň	10. deň
Kyselina zoledrónová 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Kyselina zoledrónová 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 v porovnaní s pamidronátom			

Medián času do dosiahnutia normokalcémie bol 4 dni. Medián času do relapsu (opätovné stúpnutie sérového vápnika korigovaného podľa albumínu na $\geq 2,9$ mmol/l) bol 30 až 40 dní u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 17 dňom u pacientov liečených 90 mg pamidronátu (hodnoty p: 0,001 pre 4 mg a 0,007 pre 8 mg kyseliny zoledrónovej). Medzi oboma dávkami kyseliny zoledrónovej neboli štatisticky významné rozdiely.

V klinických skúšaníach bolo 69 pacientov s relapsom alebo bez odpovede na začiatočnú liečbu (kyselina zoledrónová 4 mg, 8 mg alebo pamidronát 90 mg) opäť liečených 8 mg kyseliny zoledrónovej. Podiel takýchto pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď, bol asi 52%. Pretože títo pacienti boli liečení len dávkou 8 mg, nie sú údaje, ktoré by umožnili porovnanie s dávkou 4 mg kyseliny zoledrónovej.

V klinických skúšaníach s pacientmi s hyperkalcémiou vyvolanou nádorom (TIH) bol celkový profil bezpečnosti u všetkých troch skupín liečby (kyselina zoledrónová 4 mg a 8 mg a pamidronát 90 mg) podobný čo do typu a závažnosti.

Pediatrická populácia

Výsledky klinických skúšaní v liečbe závažnej osteogenesis imperfecta u pediatrických pacientov vo veku od 1 do 17 rokov

Účinky intravenózne podávanej kyseliny zoledrónovej v liečbe pediatrických pacientov (vo veku od 1 do 17 rokov) so závažnou osteogenesis imperfecta (typy I, III a IV) sa porovnali s intravenózne podávaným pamidronátom v jednej medzinárodnej, multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdii so 74 a 76 pacientmi v uvedených skupinách liečby. Liečba v štúdii trvala 12 mesiacov a predchádzalo jej 4- až 9-týždňové obdobie skríningu, v ktorom sa počas najmenej 2 týždňov užívali doplnky vitamínu D a elementárneho vápnika. V klinickom programe pacienti vo veku od 1 do < 3 roky dostávali 0,025 mg/kg kyseliny zoledrónovej (až do najvyššej jednorazovej dávky 0,35 mg) každé 3 mesiace a pacienti vo veku od 3 do 17 rokov dostávali 0,05 mg/kg kyseliny zoledrónovej (až do najvyššej jednorazovej dávky 0,83 mg) každé 3 mesiace. Štúdia s extenziou sa vykonala na preskúmanie dlhodobej celkovej bezpečnosti a bezpečnosti pre obličky pri podávaní kyseliny zoledrónovej raz za rok alebo dvakrát za rok počas 12 mesiacov liečby v extenzii u detí, ktoré v základnej štúdii ukončili jeden rok liečby buď kyselinou zoledrónovou, alebo pamidronátom.

Primárnym koncovým ukazovateľom v tejto štúdii bola percentuálna zmena minerálnej denzity kostí (BMD) v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Odhadované účinky liečby na BMD boli podobné, ale usporiadanie klinického skúšania nepostačovalo na preukázanie noninferiority účinnosti kyseliny zoledrónovej. Najmä účinnosť na incidenciu zlomenín alebo bolesť sa jednoznačne nepreukázala. Zlomeniny dlhých kostí dolných končatín boli hlásené ako nežiaduce udalosti u približne 24% (femur) a 14% (tíbia) pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta liečených kyselinou zoledrónovou oproti 12% a 5% pacientov liečených pamidronátom, bez ohľadu na typ ochorenia a kauzalitu, ale celková incidencia zlomenín bola porovnateľná u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a pamidronátom: 43% (32/74) oproti 41% (31/76). Interpretáciu rizika zlomenín komplikuje skutočnosť, že zlomeniny sú ako súčasť priebehu ochorenia častou udalosťou u pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta.

Typ nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali u tejto populácie, bol podobný, ako sa predtým zaznamenal u dospelých s pokročilými malignitami s postihnutím kostí (pozri časť 4.8). Nežiaduce reakcie usporiadané podľa frekvencie sú uvedené v Tabuľke 7. Použila sa nasledujúca obvyklá klasifikácia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 7 Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta¹

Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Tachykardia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté:	Nazofaryngitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté:	Vracanie, nauzea
Časté:	Bolesť brucha
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	Bolesť končatín, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Pyrexia, únava
Časté:	Reakcia akútnej fázy, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Hypokalcémia
Časté:	Hypofosfatémia

¹ Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa s frekvenciou $< 5\%$ boli medicínsky vyhodnotené a ukázalo sa, že tieto prípady zodpovedajú overenému profilu bezpečnosti Zomety (pozri časť 4.8).

U pediatrických pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta sa zdá, že kyselina zoledrónová je v porovnaní s pamidronátom spojená s výraznejším rizikom reakcie akútnej fázy, hypokalcémie a nevysvetlenej tachykardie, ale tieto rozdiely sa znižovali pri následných infúziách.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kyselinou zoledrónovou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe hyperkalcémie vyvolanej nádorom a v prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri jednorazových a opakovaných infúziách trvajúcich 5 a 15 minút, ktorými sa podalo 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledrónovej 64 pacientom s metastázami v kostiach, sa zistili nasledujúce farmakokinetické údaje, ktoré nezáviseli od dávky.

Po začatí infúzie kyseliny zoledrónovej sa plazmatické koncentrácie kyseliny zoledrónovej rýchlo zvýšili a dosiahli maximum na konci podania infúzie, po ktorom nasledoval rýchly pokles na $< 10\%$ maxima po 4 hodinách a $< 1\%$ maxima po 24 hodinách, s následným dlhým obdobím veľmi nízkych koncentrácií nepresahujúcich $0,1\%$ maxima pred druhou infúziou kyseliny zoledrónovej na 28. deň.

Intravenózne podaná kyselina zoledrónová sa eliminuje trojfázovým procesom: rýchle dvojfázové vymiznutie zo systémového obehu s polčasmi $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodiny, po ktorých nasleduje dlhá eliminačná fáza s konečným polčasom eliminácie $t_{1/2\gamma}$ 146 hodín. Po opakovanom podávaní každých 28 dní nedošlo k akumulácii kyseliny zoledrónovej v plazme. Kyselina zoledrónová sa nemetabolizuje a vylučuje sa nezmenená obličkami. Počas prvých 24 hodín sa v moči nájde $39 \pm 16\%$ podanej dávky, zatiaľ čo zvyšok sa v zásade viaže na tkanivo kostí. Z kostného tkaniva sa veľmi pomaly uvoľňuje

späť do systémového obehu a vylučuje sa obličkami. Celkový telesný klírens je $5,04 \pm 2,5$ l/hod, a to nezávisle od dávky a bez ovplyvnenia pohlavím, vekom, rasou a telesnou hmotnosťou. Predĺženie infúzie z 5 na 15 minút znížilo koncentráciu kyseliny zoledrónovej na konci infúzie o 30%, ale neovplyvnilo plochu pod krivkou koncentrácie oproti času.

Tak ako aj pri iných bisfosfonátoch, variabilita farmakokinetických parametrov kyseliny zoledrónovej medzi pacientmi bola vysoká.

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje o kyseline zoledrónovej u pacientov s hyperkalciémiou alebo u pacientov s insuficienciou pečene. Kyselina zoledrónová neinhibuje ľudské enzýmy P450 *in vitro*, nevykazuje biotransformáciu a v štúdiách na zvieratách sa v stolici našli < 3% podanej dávky, čo naznačuje, že funkcia pečene nezohráva významnú úlohu vo farmakokinetike kyseliny zoledrónovej.

Pri určení vzťahu medzi obličkovým klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu predstavoval obličkový klírens $75 \pm 33\%$ klírnsu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota bola 84 ± 29 ml/min (rozmedzie 22–143 ml/min) u 64 sledovaných pacientov s karcinómami. Analýza v tejto skupine ukázala, že u pacienta s klírensom kreatinínu 20 ml/min (ťažké poškodenie funkcie obličiek) alebo 50 ml/min (stredne ťažké poškodenie) bude zodpovedajúci predpokladaný klírens kyseliny zoledrónovej 37% alebo 72% hodnoty pacienta, ktorý má klírens kreatinínu 84 ml/min. Sú dostupné len obmedzené farmakokinetické údaje o pacientoch s ťažkou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

V *in vitro* štúdií vykazovala kyselina zoledrónová nízku afinitu ku krvinkám ľudskej krvi s priemernou hodnotou pomeru koncentrácií v krvi a plazme 0,59 pri rozsahu koncentrácií 30 ng/ml až 5000 ng/ml. Väzba na bielkoviny je nízka, neviazaná frakcia predstavuje 60% pri 2 ng/ml až 77% pri 2000 ng/ml kyseliny zoledrónovej.

Osobitné populácie pacientov

Pediatrickí pacienti

Obmedzené farmakokinetické údaje u detí so závažnou osteogenesis imperfecta naznačujú, že farmakokinetika kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 3 až 17 rokov je podobná ako u dospelých pri podobnej hladine dávok mg/kg. Vek, telesná hmotnosť, pohlavie a klírens kreatinínu zrejme nemajú žiadny vplyv na systémovú expozíciu kyseline zoledrónovej.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Najvyššia neletálna jednorazová intravenózna dávka bola 10 mg/kg telesnej hmotnosti u myší a 0,6 mg/kg u potkanov.

Subchronická a chronická toxicita

Kyselina zoledrónová sa dobre znášala, keď sa podávala subkutánne potkanom a intravenózne psom v dávkach do 0,02 mg/kg denne počas 4 týždňov. Podávanie 0,001 mg/kg/deň subkutánne potkanom a 0,005 mg/kg intravenózne psom raz za 2–3 dni počas až 52 týždňov sa tiež dobre znášalo.

Najčastejším nálezom v štúdiách pri opakovanom podávaní bolo zväčšenie primárnej trabekulárnej časti kosti v metafýzách dlhých kostí u rastúcich zvierat pri takmer všetkých dávkach, čo bol nález v súlade s farmakologickou antiresorpčnou účinnosťou látky.

Bezpečné rozmedzie dávok vzhľadom na účinky na obličky bolo úzke v štúdiách pri dlhodobom opakovanom parenterálnom podávaní zvieratám, ale kumulatívne hladiny bez nežiaducich príhod v štúdiách pri jednorazovom podaní (1,6 mg/kg) a pri opakovanom podávaní až do jedného mesiaca (0,06–0,6 mg/kg/deň) nenaznačili účinky na obličky pri dávkach ekvivalentných alebo prevyšujúcich najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku u ľudí. Dlhodobejšie opakované podávanie v dávkach, ktoré

zahrnulo aj najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku kyseliny zoledrónovej u ľudí, vyvolalo toxické účinky v iných orgánoch vrátane gastrointestinálneho traktu, pečene, sleziny a pľúc, ako aj v mieste podania intravenózneho inžekcie.

Reprodukčná toxicita

Kyselina zoledrónová bola teratogénna u potkanov v subkutánných dávkach $\geq 0,2$ mg/kg. Hoci sa u králikov nepozorovala žiadna teratogenita alebo fetotoxicita, zistila sa toxicita pre matky. Dystokia sa pozorovala pri najnižšej skúšanej dávke u potkanov (0,01 mg/kg telesnej hmotnosti).

Mutagenita a karcinogenita

Kyselina zoledrónová nebola mutagénna vo vykonaných testoch mutagenity a testy na karcinogenitu neposkytli žiadne dôkazy o karcinogénnom potenciále.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Citrónan sodný
Voda na inžekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek nesmie prísť do styku s akýmkoľvek roztokmi obsahujúcimi vápnik a nesmie sa miešať alebo intravenózne podať s akýmkoľvek iným liekom tou istou infúznou súpravou.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená fľaša: 3 roky.

Po prvom otvorení: Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávania pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C – 8°C. Schladený roztok má potom pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie lieku po prvom otvorení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

100 ml roztoku v priehľadnej bezfarebnej plastovej (cykloalkénový kopolymér) fľaši uzavretej zátkou z brómbutylovej gumy pokrytou fluórovaným polymérom a hliníkovým viečkom s polypropylénovou úchytka na preklopenie.

Jednotlivé balenia obsahujúce 1 fľašu.

Spoločné balenia obsahujúce 4 (4x 1) alebo 5 (5x 1) fliaš.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ďalšie informácie o manipulácii so Zometou vrátane pokynov na prípravu znížených dávok z fľaše Zomety pripravenej na použitie sú uvedené v časti 4.2.

Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy. Len na jednorazové použitie.

Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc.

Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča, aby nelikvidovali nepoužitú Zometu domovou stokovou sieťou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/176/007-9

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. marca 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. marca 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Rakúsko

Alebo

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Španielsko

Alebo

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí zavedenie karty na pripomenutie pre pacienta s údajmi o osteonekróze čeľuste.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABICA NA 1 INJEKČNÚ LIEKOVKU A 1 AMPULKU AKO JEDNOTLIVÉ BALENIE (VRÁTANE „BLUEBOX“)

KRABICA NA 4 INJEKČNÉ LIEKOVKY A 4 AMPULKY AKO JEDNOTLIVÉ BALENIE (VRÁTANE „BLUEBOX“)

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj manitol a citrónan sodný.
Ampulka s rozpúšťadlom obsahuje vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka, 4 mg
Jedna ampulka rozpúšťadla, 5 ml
Štyri injekčné liekovky, 4 mg
Štyri ampulky rozpúšťadla, 5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite ihneď po rekonštitúcii a zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/176/001	1 injekčná liekovka a 1 ampulka
EU/1/01/176/002	4 injekčné liekovky a 4 ampulky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

Tu otvorte

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**KRABICA NA 1 INJEKČNÚ LIEKOVKU A 1 AMPULKU AKO VNÚTORNÉ BALENIE
(BEZ „BLUEBOX“)**

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj manitol a citrónan sodný.
Ampulka s rozpúšťadlom obsahuje vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka, 4 mg
Jedna ampulka rozpúšťadla, 5 ml
Súčasť spoločného balenia zloženého z desiatich balení, z ktorých každé obsahuje jednu injekčnú liekovku a jednu ampulku

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite ihneď po rekonštitúcii a zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/176/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

Tu otvorte

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK NA SPOLOČNÝCH BALENIACH ZABALENÝCH DO FÓLIE (VRÁTANE „BLUEBOX“)

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj manitol a citrónan sodný.
Ampulka s rozpúšťadlom obsahuje vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok

Spoločné balenie zložené z desiatich balení, z ktorých každé obsahuje jednu injekčnú liekovku a jednu ampulku s 5 ml rozpúšťadla.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite ihneď po rekonštitúcii a zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/176/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Zometa 4 mg prášok na infúzny roztok
kyselina zoledrónová
Len na vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Rekonštituovaný roztok je stály počas 24 hodín pri 2°C – 8°C.

Logo držiteľa rozhodnutia o registrácii

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA AMPULKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rozpúšťadlo Zomety
voda na injekcie 5 ml

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Použite celý obsah.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABICA NA 1 INJEKČNÚ LIEKOVKU AKO JEDNOTLIVÉ BALENIE (VRÁTANE „BLUEBOX“)

KRABICA NA 4 INJEKČNÉ LIEKOVKY AKO JEDNOTLIVÉ BALENIE (VRÁTANE „BLUEBOX“)

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg/5 ml infúzny koncentrát
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj manitol, citrónan sodný a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s 5 ml
4 injekčné liekovky s 5 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite ihneď po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/176/004	1 injekčná liekovka
EU/1/01/176/005	4 injekčné liekovky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

Tu otvorte

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABICA NA 1 INJEKČNÚ LIEKOVKU AKO VNÚTORNÉ BALENIE (BEZ „BLUEBOX“)

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg/5 ml infúzny koncentrát
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj manitol, citrónan sodný a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka s 5 ml infúzneho koncentrátu
Súčasť spoločného balenia zloženého z desiatich balení, z ktorých každé obsahuje jednu injekčnú liekovku

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite ihneď po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/176/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

Tu otvorte

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK NA SPOLOČNÝCH BALENIACH ZABALENÝCH DO FÓLIE (VRÁTANE „BLUEBOX“)

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg/5 ml infúzny koncentrát
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj manitol, citrónan sodný a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka s 5 ml infúzneho koncentrátu.
Spoločné balenie zložené z desiatich balení, z ktorých každé obsahuje jednu injekčnú liekovku.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite ihneď po zriedení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/176/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Zometa 4 mg/5 ml infúzny koncentrát
kyselina zoledrónová
Len na vnútrožilové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

Logo držiteľa rozhodnutia o registrácii

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**KRABICA - JEDNOTLIVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Zometa 4 mg/100 ml infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj manitol, citrónan sodný a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

1 fľaša, 100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Použite ihneď po prvom otvorení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/01/176/007 1 fľaša

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FLEAŠI****1. NÁZOV LIEKU**

Zometa 4 mg/100 ml infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

1 fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj manitol, citrónan sodný a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/176/007	1 fľaša
EU/1/01/176/008	Spoločné balenie (4x1 fľaša)
EU/1/01/176/009	Spoločné balenie (5x1 fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABICA – VONKAJŠÍ OBAL SPOLOČNEHO BALENIA (S BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg/100 ml infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj manitol, citrónan sodný a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

Spoločné balenie tvorené 4 baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 fľašu.
Spoločné balenie tvorené 5 baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 fľašu.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite ihneď po prvom otvorení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/176/008	Spoločné balenie (4x1 fľaša)
EU/1/01/176/009	Spoločné balenie (5x1 fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABICA – PRECHODNÝ OBAL SPOLOČNEHO BALENIA (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Zometa 4 mg/100 ml infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj manitol, citrónan sodný a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

100 ml

Súčasť spoločného balenia tvoreného 4 baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 fľašu.

Súčasť spoločného balenia tvoreného 5 baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 fľašu.

Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite ihneď po prvom otvorení.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/176/008	Spoločné balenie (4x1 fľaša)
EU/1/01/176/009	Spoločné balenie (5x1 fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zometa 4 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok kyselina zoledrónová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Zometa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zometu
3. Ako sa používa Zometa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zometu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zometa a na čo sa používa

Liečivo v Zomete je kyselina zoledrónová, ktorá patrí do skupiny látok nazývanej bisfosfonáty. Kyselina zoledrónová účinkuje tak, že sa viaže na kosť a spomaľuje prestavbu kosti. Používa sa na:

- **Predchádzanie komplikácií v kostiach**, napr. zlomenín, u dospelých pacientov s metastázami v kostiach (šírením rakoviny z prvého miesta výskytu do kostí).
- **Na zníženie množstva vápnika** v krvi dospelých pacientov, keď prítomnosť nádoru spôsobí jeho prílišný vzostup. Nádory môžu zrýchliť normálnu prestavbu kosti tak, že sa zvýši uvoľňovanie vápnika z kostí. Tento stav sa označuje ako hyperkalciémia vyvolaná nádorom (TIH).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zometu

Dôsledne dodržiajte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár.

Váš lekár vám vyšetří krv pred začatím liečby Zometou a pravidelne si bude overovať, aká je vaša odpoveď na liečbu.

Nemáte dostať Zometu:

- ak dojdete.
- ak ste alergický na kyselinu zoledrónovú, iný bisfosfonát (skupina látok, do ktorej patrí Zometa) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Zometu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste mali **t ŕa ŕzkosti s obličkami**.
- ak máte alebo ste mali **bolesti, opuch alebo zníženú citlivosť** čeľuste, pocit ŕa ŕzoby v čeľusti alebo sa vám uvoľnil zub. Lekár vám možno odporučí, aby ste si pred začatím liečby Zometou nechali vyšetriť chrup.
- ak ste na **ošetrení zubov** alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že dostávate Zometu a svojmu lekárovi povedzte o zubnom ošetrení.

Počas liečby Zometou máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a chodiť na bežné prehliadky chrupu.

Okamžite sa spojte so svojim lekárom a zubným lekárom, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti v ústach alebo so zubami, napríklad uvoľnenie zubov, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok, pretože to môžu byť príznaky ochorenia nazývaného osteonekróza čeluste.

Pacienti, ktorí podstupujú chemoterapiu a/alebo liečbu ožarovaním, ktorí užívajú steroidy, ktorí podstupujú stomatochirurgický zákrok, ktorí neabsolvujú pravidelné ošetrovania chrupu, ktorí majú ochorenie ďasien, ktorí fajčia alebo ktorí boli v minulosti liečení bisfosfonátmi (používanými na prevenciu ochorenia kostí), môžu mať väčšie riziko vzniku osteonekrózy čeluste.

U pacientov liečených Zometou boli zaznamenané znížené hladiny vápnika v krvi (hypokalcémia), vedúce niekedy k svalovým kŕčom, suchej pokožke a pocitu pálenia. Popri závažnej hypokalcémii bol druhotne zaznamenaný nepravidelný tlkot srdca (srdcová arytmia), záchvaty, kŕče a záškľby (tetania). V niektorých prípadoch môže byť hypokalcémia životohrozujúca. Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka, oznámte to ihneď svojmu lekárovi. Ak už máte hypokalcémiu, musí sa upraviť pred podaním prvej dávky Zomety. Dostanete primerané množstvo doplnkov vápnika a vitamínu D.

Pacienti vo veku 65 rokov a starší

Zometu možno podať ľuďom vo veku 65 rokov a starším. Nedokázalo sa, že by boli potrebné osobitné bezpečnostné opatrenia.

Deti a dospievajúci

Použitie Zomety sa neodporúča u dospievajúcich a detí vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Zometa

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je zvlášť dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, či užívate aj:

- Aminoglykozidy (lieky používané na liečbu závažných infekcií), kalcitonín (liek používaný na liečbu osteoporózy a vysokej hladiny vápnika v krvi u žien po menopauze), slučkové diuretiká (lieky na liečbu vysokého tlaku krvi alebo opuchov) alebo iné lieky znižujúce hladinu vápnika, pretože ich kombinácia s bisfosfonátmi môže spôsobiť, že hladina vápnika v krvi sa príliš zníži.
- Talidomid (liek používaný na liečbu určitého druhu rakoviny krvi, pri ktorom sú postihnuté kosti) alebo akékoľvek iné lieky, ktoré môžu poškodiť obličky.
- Aclastu (liek, ktorý tiež obsahuje kyselinu zoledrónovú a používa sa na liečbu osteoporózy a iných, nie nádorových ochorení kostí), alebo akýkoľvek iný bisfosfonát, pretože kombinované účinky týchto liekov používaných súbežne so Zometou nie sú známe.
- Lieky s antiangiogénnym účinkom (používané na liečbu rakoviny), pretože ich kombinácia so Zometou sa dávala do súvislosti so zvýšeným rizikom osteonekrózy čeluste (ONJ).

Tehotenstvo a dojčenie

Zometa sa vám nemá podať, keď ste tehotná. Upozornite vášho lekára, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

Zometa sa vám nesmie podať, keď dojčíte.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri použití Zomety sa vyskytli veľmi zriedkavé prípady ospalosti. Preto buďte opatrný pri vedení vozidla, obsluhu strojov alebo vykonávaní iných činností, ktoré vyžadujú zvýšenú pozornosť.

Zometa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak váš lekár použije na zriedenie Zomety soľný roztok, dávka prijatého sodíka bude vyššia.

3. Ako sa používa Zometa

- Zometu smie podať len zdravotnícky pracovník, ktorý je vyškolený v podávaní bisfosfonátov intravenózne, t.j. cez žilu.
- Lekár vám odporučí, aby ste pred každým podaním pili dost' vody, čo pomôže zabrániť odvodneniu.
- Dôsledne dodržiujte všetky ďalšie pokyny, ktoré vám dá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

Koľko Zomety sa podáva

- Zvyčajná jednorazová podávaná dávka je 4 mg.
- Ak máte ťažkosti s obličkami, váš lekár vám podá nižšiu dávku v závislosti od toho, aké závažné sú vaše ťažkosti s obličkami.

Ako často sa podáva Zometa

- Ak dostávate liečbu na predchádzanie komplikácií v kostiach spôsobených metastázami v kostiach, dostanete jednu infúziu Zomety každé tri až štyri týždne.
- Ak dostávate liečbu na zníženie množstva vápnika v krvi, dostanete za normálnych okolností len jednu infúziu Zomety.

Ako sa podáva Zometa

- Zometa sa podáva do žily ako infúzia, ktorá má trvať najmenej 15 minút, a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Pacientom, ktorých hladina vápnika v krvi nie je príliš vysoká, sa predpíšu aj doplnky vápnika a vitamínu D, ktoré majú každý deň užívať.

Ak sa vám podá viac Zomety, ako by ste mali dostať

Ak ste dostali vyššie ako odporúčané dávky, váš lekár vás musí starostlivo sledovať. Dôvodom je možný vznik porúch sérových elektrolytov (napr. nenormálne hladiny vápnika, fosforu a horčíka) a/alebo zmeny funkcie obličiek, vrátane závažného poškodenia obličiek. Ak sa vám hladina vápnika príliš zníži, možno sa vám bude musieť podať doplnkový vápnik infúziou.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Najčastejšie vedľajšie účinky sú zvyčajne mierne a pravdepodobne po krátkom čase vymiznú.

Ihneď povedzte lekárovi o nasledujúcich závažných vedľajších účinkoch:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Závažné poškodenie funkcie obličiek (za normálnych okolností zistí váš lekár prostredníctvom určitých osobitných krvných testov).
- Nízka hladina vápnika v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Bolesť úst, zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo nehojace sa bolestivé miesta v ústach alebo čeľusti, výtok, znížená citlivosť alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba. Môžu to byť príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekrózy). Ak sa u vás vyskytnú počas liečby alebo po ukončení liečby Zometou takéto príznaky, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi a zubnému lekárovi.
- Nepravdivý srdcový rytmus (fibrilácia predsiení) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú proti postmenopauzálnnej osteoporóze. V súčasnosti nie je jasné, či

kyselina zoledrónová spôsobuje tento nepravidelný srdcový rytmus, ak sa však po podaní kyseliny zoledrónovej u vás vyskytnú takéto prejavy, oznámte to svojmu lekárovi.

- Závažná alergická reakcia: dýchavičnosť, opuch najmä tváre a hrdla.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: nepravidelný tlkot srdca (srdcová artymia; druhotne pri hypokalcémii).
- Porucha funkcie obličiek nazvaná Fanconiho syndróm (normálne ju zistí váš lekár určitými testami moču).

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: záchvaty, strnulosť a tetania (druhotne pri hypokalcémii).
- Ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.
- Vznik osteonekrózy sa veľmi zriedkavo pozoroval aj v iných kostiach ako v čeľusti, najmä v bedre alebo stehne. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako nová alebo zhoršujúca sa bolesť alebo stuhnutosť počas liečby alebo po ukončení liečby Zometou, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.

Neznáme (častot výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Zápal obličky (tubulointersticiálna nefritída): prejavy a príznaky môžu zahŕňať znížený objem moču, krv v moči, nevoľnosť, celkový pocit choroby.

Čo najskôr ako je možné povedzte lekárovi o nasledujúcich vedľajších účinkoch:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Nízka hladina fosfátu v krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť hlavy a syndróm podobný chrípke, ktorý zahŕňa horúčku, únavu, slabosť, ospalosť, zimnicu a bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov. Vo väčšine prípadov nie je potrebná osobitná liečba a príznaky zakrátko vymiznú (po niekoľkých hodinách alebo dňoch).
- Žalúdočné a črevné ťažkosti ako nutkanie na vracanie a vracanie, ako aj strata chuti do jedenia.
- Zápal spojoviek.
- Nízky počet červených krviniek (málokrvnosť).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Reakcie z precitlivenosti.
- Nízky tlak krvi.
- Bolesť na hrudi.
- Kožné reakcie (sčervenanie a opuch) v mieste podania infúzie, vyrážky, svrbenie.
- Vysoký tlak krvi, dýchavičnosť, závraty, úzkosť, poruchy spánku, poruchy vnímania chuti, triaška, pocit bodania alebo strata citlivosti v rukách alebo chodidlách, hnačka, zápcha, bolesť brucha, sucho v ústach.
- Nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek.
- Nízke hladiny horčíka a draslíka v krvi. Lekár to bude sledovať a urobí potrebné opatrenia.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.
- Zvýšené potenie.
- Ospalosť.
- Neostré videnie, slzenie očí, citlivosť očí na svetlo.
- Náhlý pocit chladu spojený s mdlobou, ochabnutosťou alebo kolapsom.
- Ťažkosti s dýchaním spojené so sipotom alebo kašľom.
- Žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- Pomalý tep srdca.
- Zmätenosť.
- Zriedkavo sa môže vyskytnúť nezvyčajná zlomenina stehennej kosti, hlavne u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia na osteoporózu. Ak sa u vás objaví bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, bedre alebo v slabine, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prvotný príznak možnej zlomeniny stehennej kosti.
- Intersticiálna choroba pľúc (zápal tkaniva okolo vzduchových mechúrikov v pľúcach).
- Príznaky podobné chrípke vrátane zápalu a opuchu kĺbov.
- Bolesťivé sčervenanie a/alebo opuch oka.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- Mdloby spôsobené nízkym tlakom krvi.
- Silná, príležitostne ochromujúca bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov.
- Bolesťivé sčervenanie a/alebo opuch oka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zometu

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Zometu (pozri časť 6).

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Zometa obsahuje**

- Liečivo Zomety je kyselina zoledrónová. Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.
- Ďalšie zložky sú manitol, citrónan sodný.

Ako vyzerá Zometa a obsah balenia

Zometa sa dodáva ako prášok v injekčnej liekovke. Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej.

Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s práškom a ampulku s 5 ml vody na injekcie, ktorá sa používa na rozpustenie prášku.

Zometa sa dodáva v jednotlivých baleniach, ktoré obsahujú 1 alebo 4 injekčné liekovky a 1 alebo 4 ampulky a v spoločných baleniach, ktoré obsahujú 10 (10x 1+1) injekčných liekoviek a ampuliek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte priamo držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo, ak je k dispozícii, miestneho zástupcu:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU,
HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO,
SI, SK, FI, SE and UK(NI)**
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES
EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR
Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LENPRE LEKÁROV A ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Ako pripraviť a podať Zometu

- Na prípravu infúzneho roztoku, ktorý obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, pridajte za aseptických podmienok do injekčnej liekovky s práškom Zometa 5 ml vody na injekciu z priloženej ampulky. Liekovku jemne potraсте, aby sa prášok rozpustil.
- Ďalej zried'te rekonštituovaný roztok Zomety (5 ml) pomocou 100 ml infúzneho roztoku, ktorý neobsahuje vápnik alebo iné dvojmocné katióny. Ak je potrebná nižšia dávka Zomety, najprv odoberte príslušný objem rekonštituovaného roztoku (4 mg/5 ml), ako je to uvedené nižšie, a potom ho ďalej zried'te 100 ml infúzneho roztoku. Aby sa zabránilo prípadným inkompatibilitám, infúzny roztok použitý na riedenie musí byť buď 0,9% m/V roztok chloridu sodného, alebo 5% m/V roztok glukózy.

Nemiešajte roztok Zomety po rekonštitúcii s roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné katióny, napríklad Ringerovým roztokom s laktátom.

Pokyny na prípravu znížených dávok Zomety:

Odoberte príslušný objem rekonštituovaného roztoku (4 mg/5 ml) nasledovným spôsobom:

- 4,4 ml na dávku 3,5 mg
 - 4,1 ml na dávku 3,3 mg
 - 3,8 ml na dávku 3,0 mg
- Len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy.
 - Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný a zriedený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávania pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C – 8°C. Schladený roztok má potom pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.
 - Roztok obsahujúci kyselinu zoledrónovú sa podáva osobitnou infúznou súpravou ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca 15 minút. Stav hydratácie pacientov je nutné zistiť pred aj po podaní Zomety, aby sa zabezpečilo, že sú primerane hydratovaní.
 - Sledovania niekoľkými druhmi infúzných súprav z polyvinylchloridu, polyetylénu a polypropylénu neukázali žiadne inkompatibility so Zometou.
 - Pretože nie sú dostupné údaje o kompatibilite Zomety s inými intravenózne podávanými látkami, Zometa sa nesmie miešať s inými liekmi/látkami a vždy sa má podávať osobitnou infúznou súpravou.

Ako uchovávať Zometu

- Uchovávajte Zometu mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Zometu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.
- Neotvorená injekčná liekovka nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Zriedený infúzny roztok Zomety sa má použiť okamžite, aby sa zabránilo jeho mikrobiálnej kontaminácii.

Písomná informácia pre používateľa

Zometa 4 mg/5 ml infúzny koncentrát kyselina zoledrónová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Zometa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zometu
3. Ako sa používa Zometa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zometu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zometa a na čo sa používa

Liečivo v Zomete je kyselina zoledrónová, ktorá patrí do skupiny látok nazývanej bisfosfonáty.

Kyselina zoledrónová účinkuje tak, že sa viaže na kosť a spomaľuje prestavbu kosti. Používa sa na:

- **Predchádzanie komplikácií v kostiach**, napr. zlomenín, u dospelých pacientov s metastázami v kostiach (šírením rakoviny z prvého miesta výskytu do kostí).
- **Na zníženie množstva vápnika** v krvi dospelých pacientov, keď prítomnosť nádoru spôsobí jeho prílišný vzostup. Nádory môžu zrýchliť normálnu prestavbu kosti tak, že sa zvýši uvoľňovanie vápnika z kostí. Tento stav sa označuje ako hyperkalciémia vyvolaná nádorom (TIH).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zometu

Dôsledne dodržiavajte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár.

Váš lekár vám vyšetří krv pred začatím liečby Zometou a pravidelne si bude overovať, aká je vaša odpoveď na liečbu.

Nemáte dostať Zometu:

- ak dojdíte.
- ak ste alergický na kyselinu zoledrónovú, iný bisfosfonát (skupina látok, do ktorej patrí Zometa) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Zometu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste mali **t ŕa ŕkosti s obličkami**.
- ak máte alebo ste mali **bolesti, opuch alebo zníženú citlivosť** čel ŕuste, pocit ŕa ŕzoby v čel ŕusti alebo sa vám uvoľnil zub. Lekár vám možno odporučí, aby ste si pred začatím liečby Zometou nechali vyšetriť chrup.
- ak ste na **ošetrení zubov** alebo máte podstúpiť stomatologický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že dostávate Zometu a svojmu lekárovi povedzte o zubnom ošetrení.

Počas liečby Zometou máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia

zubov) a chodiť na bežné prehliadky chrupu.

Okamžite sa spojte so svojim lekárom a zubným lekárom, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti v ústach alebo so zubami, napríklad uvoľnenie zubov, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok, pretože to môžu byť príznaky ochorenia nazývaného osteonekróza čeluste.

Pacienti, ktorí podstupujú chemoterapiu a/alebo liečbu ožarovaním, ktorí užívajú steroidy, ktorí podstupujú stomatochirurgický zákrok, ktorí neabsolvujú pravidelné ošetrovania chrupu, ktorí majú ochorenie ďasien, ktorí fajčia alebo ktorí boli v minulosti liečení bisfosfonátmi (používanými na prevenciu ochorenia kostí), môžu mať väčšie riziko vzniku osteonekrózy čeluste.

U pacientov liečených Zometou boli zaznamenané znížené hladiny vápnika v krvi (hypokalcémia), vedúce niekedy k svalovým kŕčom, suchej pokožke a pocitu pálenia. Popri závažnej hypokalcémii bol druhotne zaznamenaný nepravidelný tlkot srdca (srdcová arytmia), záchvaty, kŕče a záškľby (tetania). V niektorých prípadoch môže byť hypokalcémia život ohrozujúca. Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka, oznámte to ihneď svojmu lekárovi. Ak už máte hypokalcémiu, musí sa upraviť pred podaním prvej dávky Zomety. Dostanete primerané množstvo doplnkov vápnika a vitamínu D.

Pacienti vo veku 65 rokov a starší

Zometu možno podať ľuďom vo veku 65 rokov a starším. Nedokázalo sa, že by boli potrebné osobitné bezpečnostné opatrenia.

Deti a dospievajúci

Použitie Zomety sa neodporúča u dospievajúcich a detí vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Zometa

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je zvlášť dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, či užívate aj:

- Aminoglykozidy (lieky používané na liečbu závažných infekcií), kalcitonín (liek používaný na liečbu osteoporózy a vysokej hladiny vápnika v krvi u žien po menopauze), slučkové diuretiká (lieky na liečbu vysokého tlaku krvi alebo opuchov) alebo iné lieky znižujúce hladinu vápnika, pretože ich kombinácia s bisfosfonátmi môže spôsobiť, že hladina vápnika v krvi sa príliš zníži.
- Talidomid (liek používaný na liečbu určitého druhu rakoviny krvi, pri ktorom sú postihnuté kosti) alebo akékoľvek iné lieky, ktoré môžu poškodiť obličky.
- Aclastu (liek, ktorý tiež obsahuje kyselinu zoledrónovú a používa sa na liečbu osteoporózy a iných, nie nádorových ochorení kostí), alebo akýkoľvek iný bisfosfonát, pretože kombinované účinky týchto liekov používaných súbežne so Zometou nie sú známe.
- Lieky s antiangiogénnym účinkom (používané na liečbu rakoviny), pretože ich kombinácia so Zometou sa dávala do súvislosti so zvýšeným rizikom osteonekrózy čeluste (ONJ).

Tehotenstvo a dojčenie

Zometa sa vám nemá podať, keď ste tehotná. Upozornite vášho lekára, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

Zometa sa vám nesmie podať, keď dojčíte.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri použití Zomety sa vyskytli veľmi zriedkavé prípady ospalosti. Preto buďte opatrný pri vedení vozidla, obsluhu strojov alebo vykonávaní iných činností, ktoré vyžadujú zvýšenú pozornosť.

Zometa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak váš lekár použije na zriedenie Zomety soľný roztok, dávka prijatého sodíka bude vyššia.

3. Ako sa používa Zometa

- Zometu smie podať len zdravotnícky pracovník, ktorý je vyškolený v podávaní bisfosfonátov intravenózne, t.j. cez žilu.
- Lekár vám odporučí, aby ste pred každým podaním pili dosť vody, čo pomôže zabrániť odvodneniu.
- Dôsledne dodržiajte všetky ďalšie pokyny, ktoré vám dá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

Koľko Zomety sa podáva

- Zvyčajná jednorazová podávaná dávka je 4 mg.
- Ak máte ťažkosti s obličkami, váš lekár vám podá nižšiu dávku v závislosti od toho, aké závažné sú vaše ťažkosti s obličkami.

Ako často sa podáva Zometa

- Ak dostávate liečbu na predchádzanie komplikácií v kostiach spôsobených metastázami v kostiach, dostanete jednu infúziu Zomety každé tri až štyri týždne.
- Ak dostávate liečbu na zníženie množstva vápnika v krvi, dostanete za normálnych okolností len jednu infúziu Zomety.

Ako sa podáva Zometa

- Zometa sa podáva do žily ako infúzia, ktorá má trvať najmenej 15 minút, a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Pacientom, ktorých hladina vápnika v krvi nie je príliš vysoká, sa predpisujú aj doplnky vápnika a vitamínu D, ktoré majú každý deň užívať.

Ak sa vám podá viac Zomety, ako by ste mali dostať

Ak ste dostali vyššie ako odporúčané dávky, váš lekár vás musí starostlivo sledovať. Dôvodom je možný vznik porúch sérových elektrolytov (napr. nenormálne hladiny vápnika, fosforu a horčíka) a/alebo zmeny funkcie obličiek, vrátane závažného poškodenia obličiek. Ak sa vám hladina vápnika príliš zníži, možno sa vám bude musieť podať doplnkový vápnik infúziou.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Najčastejšie vedľajšie účinky sú zvyčajne mierne a pravdepodobne po krátkom čase vymiznú.

Ihneď povedzte lekárovi o nasledujúcich závažných vedľajších účinkoch:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Závažné poškodenie funkcie obličiek (za normálnych okolností zistí váš lekár prostredníctvom určitých osobitných krvných testov).
- Nízka hladina vápnika v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Bolesť úst, zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo nehojace sa bolestivé miesta v ústach alebo čeľusti, výtok, znížená citlivosť alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba. Môžu to byť príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekrózy). Ak sa u vás vyskytnú počas liečby alebo po ukončení liečby Zometou takéto príznaky, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi a zubnému lekárovi.
- Nepravidelný srdcový rytmus (fibrilácia predsiení) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú proti postmenopauzálnnej osteoporóze. V súčasnosti nie je jasné, či kyselina zoledrónová spôsobuje tento nepravidelný srdcový rytmus, ak sa však po podaní kyseliny zoledrónovej u vás vyskytnú takéto prejavy, oznámte to svojmu lekárovi.

- Závažná alergická reakcia: dýchavičnosť, opuch najmä tváre a hrdla.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: nepravidelný tlkot srdca (srdcová artymia; druhotne pri hypokalcémii).
- Porucha funkcie obličiek nazvaná Fanconiho syndróm (normálne ju zistí váš lekár určitými testami moču).

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: záchvaty, strnulosť a tetania (druhotne pri hypokalcémii).
- Ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.
- Vznik osteonekrózy sa veľmi zriedkavo pozoroval aj v iných kostiach ako v čeľusti, najmä v bedre alebo stehne. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako nová alebo zhoršujúca sa bolesť alebo stuhnutosť počas liečby alebo po ukončení liečby Zometou, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.

Neznáme (častotť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Zápal obličky (tubulointersticiálna nefritída): prejavy a príznaky môžu zahŕňať znížený objem moču, krv v moči, nevoľnosť, celkový pocit choroby.

Čo najskôr ako je možné povedzte lekárovi o nasledujúcich vedľajších účinkoch:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Nízka hladina fosfátu v krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť hlavy a syndróm podobný chrípke, ktorý zahŕňa horúčku, únavu, slabosť, ospalosť, zimnicu a bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov. Vo väčšine prípadov nie je potrebná osobitná liečba a príznaky zakrátko vymiznú (po niekoľkých hodinách alebo dňoch).
- Žalúdočné a črevné ťažkosti ako nutkanie na vracanie a vracanie, ako aj strata chuti do jedenia.
- Zápal spojoviek.
- Nízky počet červených krviniek (málokrvnosť).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Reakcie z precitlivenosti.
- Nízky tlak krvi.
- Bolesť na hrudi.
- Kožné reakcie (sčervenanie a opuch) v mieste podania infúzie, vyrážky, svrbenie.
- Vysoký tlak krvi, dýchavičnosť, závraty, úzkosť, poruchy spánku, poruchy vnímania chuti, triaška, pocit bodania alebo strata citlivosti v rukách alebo chodidlách, hnačka, zápcha, bolesť brucha, sucho v ústach.
- Nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek.
- Nízke hladiny horčika a draslíka v krvi. Lekár to bude sledovať a urobí potrebné opatrenia.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.
- Zvýšené potenie.
- Ospalosť.
- Neostre videnie, slzenie očí, citlivosť očí na svetlo.
- Náhlý pocit chladu spojený s mdlobou, ochabnutosťou alebo kolapsom.
- Ťažkosti s dýchaním spojené so sipotom alebo kašľom.
- Žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- Pomalý tep srdca.
- Zmätenosť.

- Zriedkavo sa môže vyskytnúť nezvyčajná zlomenina stehennej kosti, hlavne u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia na osteoporózu. Ak sa u vás objaví bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, bedre alebo v slabine, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prvotný príznak novej zlomeniny stehennej kosti.
- Intersticiálna choroba pľúc (zápal tkaniva okolo vzduchových mechúrikov v pľúcach).
- Príznaky podobné chrípke vrátane zápalu a opuchu kĺbov.
- Bolesťové sčervenanie a/alebo opuch oka.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- Mdloby spôsobené nízkym tlakom krvi.
- Silná, príležitostne ochromujúca bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov.
- Bolesťové sčervenanie a/alebo opuch oka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zometu

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Zometu (pozri časť 6).

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zometa obsahuje

- Liečivo Zomety je kyselina zoledrónová. Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.
- Ďalšie zložky sú manitol, citrónan sodný, voda na injekcie.

Ako vyzerá Zometa a obsah balenia

Zometa sa dodáva ako tekutý koncentrát v injekčnej liekovke. Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej.

Každé balenie obsahuje injekčnú liekovku s koncentrátom. Zometa sa dodáva v jednotlivých baleniach, ktoré obsahujú 1 alebo 4 injekčné liekovky a v spoločných baleniach, ktoré obsahujú 10 (10x 1) liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

Výrobca

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Španielsko

Alebo

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte priamo držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo, ak je k dispozícii, miestneho zástupcu:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU,
HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO,
SI, SK, FI, SE and UK(NI)**

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland

Email: info@phoenixlabs.ie

Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España

Tel: + 34 932 684 208

Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA

Lavriou Avenue 85

190 02 Paiania Attica

Greece

Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :

EURODEP PHARMA

10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY

ZAC DU PARC DE COMPANS

77290 MITRY MORY

exploitant@eurodep.fr

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>

NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LENPRE LEKÁROV A ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Ako pripraviť a podať Zometu

- Na prípravu infúzneho roztoku, ktorý obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, ďalej zriedte koncentrát Zomety (5,0 ml) pomocou 100 ml infúzneho roztoku, ktorý neobsahuje vápnik alebo iné dvojmocné kationy. Ak je potrebná nižšia dávka Zomety, najprv odoberte príslušný objem, ako je to uvedené nižšie, a potom ho ďalej zriedte 100 ml infúzneho roztoku. Aby sa zabránilo prípadným inkompatibilitám, infúzny roztok použitý na riedenie musí byť buď 0,9% m/V roztok chloridu sodného, alebo 5% m/V roztok glukózy.

Nemiešajte infúzny koncentrát Zometa s roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné kationy, napríklad Ringerovým roztokom s laktátom.

Pokyny na prípravu znížených dávok Zomety:

Odoberte príslušný objem tekutého koncentrátu nasledovným spôsobom:

- 4,4 ml na dávku 3,5 mg
 - 4,1 ml na dávku 3,3 mg
 - 3,8 ml na dávku 3,0 mg
- Len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy.
 - Z mikrobiologického hľadiska sa má nariadený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávania pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C – 8°C. Schladený roztok má potom pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.
 - Roztok obsahujúci kyselinu zoledrónovú sa podáva osobitnou infúznou súpravou ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca 15 minút. Stav hydratácie pacientov je nutné zistiť pred aj po podaní Zomety, aby sa zabezpečilo, že sú primerane hydratovaní.
 - Sledovania s niekoľkými druhmi infúzných súprav z polyvinylchloridu, polyetylénu a polypropylénu neukázali žiadne inkompatibility so Zometou.
 - Pretože nie sú dostupné údaje o kompatibilitate Zomety s inými intravenózne podávanými látkami, Zometa sa nesmie miešať s inými liekmi/látkami a vždy sa má podávať osobitnou infúznou súpravou.

Ako uchovávať Zometu

- Uchovávajte Zometu mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Zometu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.
- Neotvorená injekčná liekovka nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nariadený infúzny roztok Zomety sa má použiť okamžite, aby sa zabránilo jeho mikrobiálnej kontaminácii.

Písomná informácia pre používateľa

Zometa 4 mg/100 ml infúzny roztok kyselina zoledrónová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Zometa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zometu
3. Ako sa používa Zometa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zometu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zometa a na čo sa používa

Liečivo v Zomete je kyselina zoledrónová, ktorá patrí do skupiny látok nazývanej bisfosfonáty. Kyselina zoledrónová účinkuje tak, že sa viaže na kosť a spomaľuje prestavbu kosti. Používa sa na:

- **Predchádzanie komplikácií v kostiach**, napr. zlomenín, u dospelých pacientov s metastázami v kostiach (šírením rakoviny z prvého miesta výskytu do kostí).
- **Na zníženie množstva vápnika** v krvi dospelých pacientov, keď prítomnosť nádoru spôsobí jeho prílišný vzostup. Nádory môžu zrýchliť normálnu prestavbu kosti tak, že sa zvýši uvoľňovanie vápnika z kostí. Tento stav sa označuje ako hyperkalcémia vyvolaná nádorom (TIH).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zometu

Dôsledne dodržiajte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár.

Váš lekár vám vyšetří krv pred začatím liečby Zometou a pravidelne si bude overovať, aká je vaša odpoveď na liečbu.

Nemáte dostať Zometu:

- ak dojdete.
- ak ste alergický na kyselinu zoledrónovú, iný bisfosfonát (skupina látok, do ktorej patrí Zometa) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Zometu, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste mali **t ŕa ŕzkosti s obličkami**.
- ak máte alebo ste mali **bolesti, opuch alebo zníženú citlivosť** čel ŕuste, pocit ŕa ŕzoby v čel ŕusti alebo sa vám uvoľnil zub. Lekár vám možno odporučí, aby ste si pred začatím liečby Zometou nechali vyšetriť chrup.
- ak ste na **ošetrení zubov** alebo máte podstúpiť stomatologický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že dostávate Zometu a svojmu lekárovi povedzte o zubnom ošetrení.

Počas liečby Zometou máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a chodiť na bežné prehliadky chrupu.

Okamžite sa spojte so svojim lekárom a zubným lekárom, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti v ústach alebo so zubami, napríklad uvoľnenie zubov, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok, pretože to môžu byť príznaky ochorenia nazývaného osteonekróza čeluste.

Pacienti, ktorí podstupujú chemoterapiu a/alebo liečbu ožarovaním, ktorí užívajú steroidy, ktorí podstupujú stomatochirurgický zákrok, ktorí neabsolvujú pravidelné ošetrovania chrupu, ktorí majú ochorenie ďasien, ktorí fajčia alebo ktorí boli v minulosti liečení bisfosfonátmi (používanými na prevenciu ochorenia kostí), môžu mať väčšie riziko vzniku osteonekrózy čeluste.

U pacientov liečených Zometou boli zaznamenané znížené hladiny vápnika v krvi (hypokalcémia), vedúce niekedy k svalovým kŕčom, suchej pokožke a pocitu pálenia. Popri závažnej hypokalcémii bol druhotne zaznamenaný nepravidelný tlkot srdca (srdcová arytmia), záchvaty, kŕče a záškľby (tetania). V niektorých prípadoch môže byť hypokalcémia život ohrozujúca. Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka, oznámte to ihneď svojmu lekárovi. Ak už máte hypokalcémiu, musí sa upraviť pred podaním prvej dávky Zomety. Dostanete primerané množstvo doplnkov vápnika a vitamínu D.

Pacienti vo veku 65 rokov a starší

Zometu možno podať ľuďom vo veku 65 rokov a starším. Nedokázalo sa, že by boli potrebné osobitné bezpečnostné opatrenia.

Deti a dospievajúci

Použitie Zomety sa neodporúča u dospievajúcich a detí vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Zometa

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je zvlášť dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, či užívate aj:

- Aminoglykozidy (lieky používané na liečbu závažných infekcií), kalcitonín (liek používaný na liečbu osteoporózy a vysokej hladiny vápnika v krvi u žien po menopauze), slučkové diuretiká (lieky na liečbu vysokého tlaku krvi alebo opuchov) alebo iné lieky znižujúce hladinu vápnika, pretože ich kombinácia s bisfosfonátmi môže spôsobiť, že hladina vápnika v krvi sa príliš zníži.
- Talidomid (liek používaný na liečbu určitého druhu rakoviny krvi, pri ktorom sú postihnuté kosti) alebo akékoľvek iné lieky, ktoré môžu poškodiť obličky.
- Aclastu (liek, ktorý tiež obsahuje kyselinu zoledrónovú a používa sa na liečbu osteoporózy a iných, nie nádorových ochorení kostí), alebo akýkoľvek iný bisfosfonát, pretože kombinované účinky týchto liekov používaných súbežne so Zometou nie sú známe.
- Lieky s antiangiogénnym účinkom (používané na liečbu rakoviny), pretože ich kombinácia so Zometou sa dávala do súvislosti so zvýšeným rizikom osteonekrózy čeluste (ONJ).

Tehotenstvo a dojčenie

Zometa sa vám nemá podať, keď ste tehotná. Upozornite vášho lekára, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

Zometa sa vám nesmie podať, keď dojčíte.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri použití Zomety sa vyskytli veľmi zriedkavé prípady ospalosti. Preto buďte opatrný pri vedení vozidla, obsluhu strojov alebo vykonávaní iných činností, ktoré vyžadujú zvýšenú pozornosť.

Zometa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak váš lekár použije na zriedenie Zomety soľný roztok, dávka prijatého sodíka bude vyššia.

3. Ako sa používa Zometa

- Zometu smie podať len zdravotnícky pracovník, ktorý je vyškolený v podávaní bisfosfonátov intravenózne, t.j. cez žilu.
- Lekár vám odporučí, aby ste pred každým podaním pili dosť vody, čo pomôže zabrániť odvodneniu.
- Dôsledne dodržiujte všetky ďalšie pokyny, ktoré vám dá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

Koľko Zomety sa podáva

- Zvyčajná jednorazová podávaná dávka je 4 mg.
- Ak máte ťažkosti s obličkami, váš lekár vám podá nižšiu dávku v závislosti od toho, aké závažné sú vaše ťažkosti s obličkami.

Ako často sa podáva Zometa

- Ak dostávate liečbu na predchádzanie komplikácií v kostiach spôsobených metastázami v kostiach, dostanete jednu infúziu Zomety každé tri až štyri týždne.
- Ak dostávate liečbu na zníženie množstva vápnika v krvi, dostanete za normálnych okolností len jednu infúziu Zomety.

Ako sa podáva Zometa

- Zometa sa podáva do žily ako infúzia, ktorá má trvať najmenej 15 minút, a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Pacientom, ktorých hladina vápnika v krvi nie je príliš vysoká, sa predpíšu aj doplnky vápnika a vitamínu D, ktoré majú každý deň užívať.

Ak sa vám podá viac Zomety, ako by ste mali dostať

Ak ste dostali vyššie ako odporúčané dávky, váš lekár vás musí starostlivo sledovať. Dôvodom je možný vznik porúch sérových elektrolytov (napr. nenormálne hladiny vápnika, fosforu a horčíka) a/alebo zmeny funkcie obličiek, vrátane závažného poškodenia obličiek. Ak sa vám hladina vápnika príliš zníži, možno sa vám bude musieť podať doplnkový vápnik infúziou.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Najčastejšie vedľajšie účinky sú zvyčajne mierne a pravdepodobne po krátkom čase vymiznú.

Ihneď povedzte lekárovi o nasledujúcich závažných vedľajších účinkoch:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Závažné poškodenie funkcie obličiek (za normálnych okolností zistí váš lekár prostredníctvom určitých osobitných krvných testov).
- Nízka hladina vápnika v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Bolesť úst, zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo nehojace sa bolestivé miesta v ústach alebo čeľusti, výtok, znížená citlivosť alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba. Môžu to byť príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekrózy). Ak sa u vás vyskytnú počas liečby alebo po ukončení liečby Zometou takéto príznaky, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi a zubnému lekárovi.
- Nepravdivý srdcový rytmus (fibrilácia predsiení) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú proti postmenopauzálnnej osteoporóze. V súčasnosti nie je jasné, či

kyselina zoledrónová spôsobuje tento nepravidelný srdcový rytmus, ak sa však po podaní kyseliny zoledrónovej u vás vyskytnú takéto prejavy, oznámte to svojmu lekárovi.

- Závažná alergická reakcia: dýchavičnosť, opuch najmä tváre a hrdla.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: nepravidelný tlkot srdca (srdcová artymia; druhotne pri hypokalcémii).
- Porucha funkcie obličiek nazvaná Fanconiho syndróm (normálne ju zistí váš lekár určitými testami moču).

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: záchvaty, strnulosť a tetania (druhotne pri hypokalcémii).
- Ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.
- Vznik osteonekrózy sa veľmi zriedkavo pozoroval aj v iných kostiach ako v čeľusti, najmä v bedre alebo stehne. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako nová alebo zhoršujúca sa bolesť alebo stuhnutosť počas liečby alebo po ukončení liečby Zometou, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.

Neznáme (častot výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- Zápal obličky (tubulointersticiálna nefritída): prejavy a príznaky môžu zahŕňať znížený objem moču, krv v moči, nevoľnosť, celkový pocit choroby.

Čo najskôr ako je možné povedzte lekárovi o nasledujúcich vedľajších účinkoch:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Nízka hladina fosfátu v krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť hlavy a syndróm podobný chrípke, ktorý zahŕňa horúčku, únavu, slabosť, ospalosť, zimnicu a bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov. Vo väčšine prípadov nie je potrebná osobitná liečba a príznaky zakrátko vymiznú (po niekoľkých hodinách alebo dňoch).
- Žalúdočné a črevné ťažkosti ako nutkanie na vracanie a vracanie, ako aj strata chuti do jedenia.
- Zápal spojoviek.
- Nízky počet červených krviniek (málokrvnosť).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Reakcie z precitlivenosti.
- Nízky tlak krvi.
- Bolesť na hrudi.
- Kožné reakcie (sčervenanie a opuch) v mieste podania infúzie, vyrážky, svrbenie.
- Vysoký tlak krvi, dýchavičnosť, závraty, úzkosť, poruchy spánku, poruchy vnímania chuti, triaška, pocit bodania alebo strata citlivosti v rukách alebo chodidlách, hnačka, zápcha, bolesť brucha, sucho v ústach.
- Nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek.
- Nízke hladiny horčíka a draslíka v krvi. Lekár to bude sledovať a urobí potrebné opatrenia.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.
- Zvýšené potenie.
- Ospalosť.
- Neostré videnie, slzenie očí, citlivosť očí na svetlo.
- Náhlý pocit chladu spojený s mdlobou, ochabnutosťou alebo kolapsom.
- Ťažkosti s dýchaním spojené so sipotom alebo kašľom.
- Žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- Pomalý tep srdca.
- Zmätenosť.
- Zriedkavo sa môže vyskytnúť nezvyčajná zlomenina stehennej kosti, hlavne u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia na osteoporózu. Ak sa u vás objaví bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, bedre alebo v slabine, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prvotný príznak možnej zlomeniny stehennej kosti.
- Intersticiálna choroba pľúc (zápal tkaniva okolo vzduchových mechúrikov v pľúcach).
- Príznaky podobné chrípke vrátane zápalu a opuchu kĺbov.
- Bolesťivé sčervenanie a/alebo opuch oka.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- Mdloby spôsobené nízkym tlakom krvi.
- Silná, príležitostne ochromujúca bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov.
- Bolesťivé sčervenanie a/alebo opuch oka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zometu

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Zometu (pozri časť 6).

Infúzny roztok Zomety sa má podľa možnosti použiť okamžite po prvom otvorení. Ak sa roztok nepoužije okamžite, má sa uchovávať v chladničke pri teplote 2°C – 8°C.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Zometa obsahuje**

- Liečivo Zomety je kyselina zoledrónová. Jedna fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.
- Ďalšie zložky sú manitol, citrónan sodný a voda na injekcie.

Ako vyzerá Zometa a obsah balenia

Zometa sa dodáva ako roztok v priehľadnej bezfarebnej plastovej fľaši. Jedna fľaša obsahuje 100 ml roztoku.

Zometa sa dodáva ako jednotlivé balenie obsahujúce jednu fľašu, alebo ako spoločné balenia tvorené 4 alebo 5 škatuľami, z ktorých každá obsahuje 1 fľašu. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írsko

Výrobca

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Španielsko

Alebo

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte priamo držiteľa rozhodnutia o registrácii alebo, ak je k dispozícii, miestneho zástupcu:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU,
HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO,
SI, SK, FI, SE and UK(NI)**
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES
EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR
Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

NASLEDUJÚCA INFORMÁCIA JE URČENÁ LENPRE LEKÁROV A ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Ako pripraviť a podať Zometu

- Zometa 4 mg/100 ml infúzny roztok obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej v 100 ml infúzneho roztoku pripraveného na použitie u pacientov s normálnou funkciou obličiek.
- Len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok použiť okamžite po prvom otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávania pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C – 8°C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Schladený roztok má potom pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.
- Roztok obsahujúci kyselinu zoledrónovú sa nesmie ďalej riediť alebo miešať s inými infúznymi roztokmi. Podáva sa osobitnou infúznou súpravou ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca 15 minút. Stav hydratácie pacientov je nutné zistiť pred aj po podaní Zomety, aby sa zabezpečilo, že sú primerane hydratovaní.
- Zometu 4 mg/100 ml infúzny roztok možno použiť ihneď bez ďalšej prípravy u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa majú pripraviť znížené dávky podľa pokynov nižšie.

Pokyny na prípravu znížených dávok pre pacientov s východiskovou hodnotou $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min pozri nižšie v Tabuľke 1. Odoberte určený objem roztoku Zomety z fľaše a nahraďte ho rovnakým objemom sterilného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekciu alebo 5% roztoku glukózy na injekciu.

Tabuľka 1 Príprava znížených dávok infúzneho roztoku Zomety 4 mg/100 ml

Východisková hodnota klírensu kreatinínu (ml/min)	Odoberte nasledujúce množstvo infúzneho roztoku Zomety (ml)	Nahraďte nasledujúcim objemom sterilného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% roztoku glukózy na injekciu (ml)	Upravená dávka (mg kyseliny zoledrónovej v 100 ml) *
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

*Dávky sa vypočítali pre predpokladanú cieľovú hodnotu AUC 0,66 (mg•hod/l) ($CL_{Cr} = 75$ ml/min). Pri znížených dávkach sa u pacientov s poškodením funkcie obličiek očakáva dosiahnutie rovnakej AUC, aká sa pozoruje u pacientov s klírensom kreatinínu 75 ml/min.

- Sledovania s niekoľkými druhmi infúzných súprav z polyvinylchloridu, polyetylénu a polypropylénu neukázali žiadne inkompatibility so Zometou.
- Pretože nie sú dostupné údaje o kompatibilitate Zomety s inými intravenózne podávanými látkami, Zometa sa nesmie miešať s inými liekmi/látkami a vždy sa má podávať osobitnou infúznou súpravou.

Ako uchovávať Zometu

- Uchovávajte Zometu mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte Zometu po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.
- Neotvorená fľaša nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Po otvorení fľaše sa má liek použiť okamžite, aby sa zabránilo jeho mikrobiálnej kontaminácii.