

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zomikos 4 mg/5 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Jeden ml koncentráту 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

Prevenia príhod súvisiacich so skeletom (patologické zlomeniny, kompresia miechy, rádioterapia alebo chirurgické zásahy do 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

Zomikos smú predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov.

Pacienti liečení Zomikosom majú dostať písomnú informáciu a kartu na pripomenutie pre pacienta.

Dávkovanie

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

Dospelí a starší pacienti

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 pacienti

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 Zomikosom u pacientov s TIH, ktorí majú aj závažnú poruchu funkcie obličiek, sa musí 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).

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

Pri začatí liečby Zomikosom u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo metastatickými léziami kostí pri solidných nádoroch sa majú stanoviť kreatinín v sére a CLcr. CLcr sa vypočíta zo sérového kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Použitie Zomikosu sa neodporúča u pacientov, ktorí majú pred začatím liečby závažnú poruchu funkcie obličiek, definované u tejto skupiny pacientov ako CLcr $< 30 \text{ ml/min}$. Z klinických skúšaní Zomikosu 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 závažnú poruchu funkcie obličiek, definované u tejto skupiny pacientov ako CLcr $30\text{--}60 \text{ ml/min}$, sa odporúča nasledujúca dávka Zomikosu (pozri aj časť 4.4):

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

*Dávky sa vypočítali za predpokladu cieľovej AUC 0,66 (mg.hod/l) (CLcr=75 ml/min).

Očakáva sa, že zníženými dávkami sa u pacientov s poruchou 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 Zomikosu a liek sa nesmie 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 Zomikosom, len ak sa hladina kreatinínu vrátila do rozmedzia 10 % nad východiskovou hodnotou (pozri časť 4.4). V liečbe Zomikosom 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 doteraz stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Zomikos 4 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzny 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 ľahkou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú znížené dávky Zomikosu (pozri časť „Dávkovanie“ vyššie a časť 4.4).

Pokyny na prípravu znížených dávok Zomikosu

Podľa potreby odoberte príslušný objem rekonstituovaného koncentrátu (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

Údaje o rekonstituovaní a riedení tohto lieku pred použitím, pozri časť 6.6. Odoberaté množstvo rekonstituovaného 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.

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

Pacienti musia byť trvale dostatočne hydratovaní pred podaním Zomikosu 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 Zomikosu je nutné pacientov vyšetriť, aby sa overilo, či sú dostatočne hydratovaní.

U pacientov s rizikom zlyhania srdca sa má predísť nadmernej hydratacii.

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

Zomikos obsahuje rovnaké liečivo, aké sa nachádza v lieku Aclasta (kyselina zoledrónová). Pacienti, ktorí sa liečia Zomikosom, 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 Zomikosom 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.

Pri kyseline zoledrónovej sa zaznamenali poruchy funkcie obličiek. Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť potenciál zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už existujúce porucha funkcie obličiek, viaceré liečebné cykly Zomikosu 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 Zomikosu v odporúčaných dávkach na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom, aj keď zriedkavejšie.

Hladiny kreatinínu v sére pacientov sa majú stanoviť pred každou dávkou Zomikosu. Pri začatí liečby pacientom s metastázami v kostiach s miernym až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú nižšie dávky kyseliny zoledrónovej. Pacientom, u ktorých sa dokáže zhoršenie funkcie obličiek počas liečby, sa Zomikos nesmie podať. Zomikos sa má znovu podať len vtedy, keď sa ich kreatinín v sére vráti do rozmedzia 10 % nad východiskovú hodnotu. Liečba Zomikosom 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 so závažnou poruchou 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 so závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$), použitie Zomikosu u pacientov so závažnou poruchou 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 kyselinu zoledrónovú. Skúsenosti po uvedení lieku na trh a literatúra naznačujú vyššiu frekvenciu hlásení ONJ na základe typu nádoru (pokročilý karcinóm prsníka, mnohopočetný myelóm). Štúdia ukázala, 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 Zomikosom udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek symptómy týkajúce sa úst, ako. 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 bifosfonátom 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 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 liekom Zomikos.

Bolesť svalov a kostí

Po uvedení na trh bola hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť u pacientov používajúcich kyselinu zoledrónovú. 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 kyselina zoledrónová 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.

Hypokalciémia

U pacientov liečených kyselinou zoledrónovou sa zaznamenala hypokalciémia. Popri prípadoch závažnej hypokalciémie sa sekundárne zaznamenali srdcové arytmie a neurologické nežiaduce udalosti (vrátane kŕčov, hypoestézie a tetanie). Zaznamenali sa prípady závažnej hypokalciémie vyžadujúcej hospitalizáciu. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť hypokalciémia ohrozujúca život (pozri časť 4.8). Pri podávaní Zomikosu spolu s liekmi, ktoré spôsobujú hypokalciémiu, sa z dôvodu možných synergických účinkov končiacich závažnou hypokalciémiou odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby Zomikosom sa má stanoviť vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalciémia. Pacientom sa má adekvátne doplniť vápnik a vitamín D.

Zomikos obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 5 ml injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa však na zriedenie Zomikos pred podaním použije 0,9% m/V roztok chloridu sodného, dávka prijatého sodíka by bola vyššia.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických skúšaní sa kyselina zoledrónová podávala súbežne 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 kľúčkové diuretiká, pretože tieto liečivá 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 kyseliny zoledrónovej 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 kyseliny zoledrónovej v kombinácii s talidomidom.

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Zomikos 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 pre ľudí. Zomikos sa nesmie 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. Zomikos je kontraindikovaný u dojčiacich žien (pozri časť 4.3).

Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu rodičov a generácie 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 Zomikos použije v čase vedenia vozidiel a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

Významné identifikované riziká pri kyseline zoledrónovej v schválených indikáciách sú nasledovné: Porucha funkcie obličiek, osteonekróza čeľuste, reakcia akútnej fázy, hypokalcémia, nežiaduce udalosti súvisiace s očami, 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, hypoestézie, hyperestézie, tremor, somnolencia
Veľmi zriedkavé:	Kŕče, 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 pri hypokalcémii)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dyspnoe, kašeľ, bronchokonstrikcia
Zriedkavé: Intersticiálna choroba pľúc

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea, vracanie, zníženie chuti do jedla
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 kŕče, 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

Kyselina zoledrónová sa dávala do súvislosti s hláseniami o dysfunkcii obličiek. V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti z registračných klinických skúšaní kyseliny zoledrónovej 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 s kyselinou zoledrónovou (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 Porucha funkcie obličiek, viaceré cykly podávania kyseliny zoledrónovej 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 začiatkovej dávke alebo po jedinej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

Osteonekróza čelúste

Prevažne u pacientov s rakovinou liečených liekmi inhibujúcimi resorpciu kosti, ako je Zomikos sa zaznamenali prípady osteonekrózy čelúste (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 predsieni

V jednom randomizovanom, dvojito zaslepenom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcom 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 predsieni 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 predsieni 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 s kyselinou zoledrónovou 4 mg každé 3-4 týždne u onkologických pacientov. Mechanizmus, ktorý spôsobil zvýšenú incidencia fibrilácie predsieni 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 a bolesť kĺbov a artritída s následným opuchom kĺbov.

Čas ich nástupu je ≤ 3 dni po infúzii kyseliny zoledrónovej 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 kyseliny zoledrónovej 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 kyselinou zoledrónovou, 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 kyseliny zoledrónovej 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 Porucha funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) a abnormality 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 ochorení 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 liečby metastázujúceho 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 zaslepené klinické skúšanie kontrolované placebom porovnávalo 4 mg kyseliny zoledrónovej s placebom na prevenciu 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)

	Akákoľvek SRE (+ TIH)		zlomeniny*		Rádioterapia kostí	
	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 utpieť 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 Neaplikovateľné

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

	Akákoľvek SRE (+ TIH)		zlomeniny*		Rádioterapia kostí	
	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 utpieť 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 Neaplikovateľné

V treťom randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní fázy III sa porovnávala kyselina zoledrónová 4 mg a pamidronát 90 mg každé 3 až 4 týždne u pacientok 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 pacientok liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s pacientkami, ktorí dostávali pamidronát. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 4.

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

	Akákoľvek SRE (+ TIH)		zlomeniny*		Rádioterapia kostí	
	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 pacientok 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

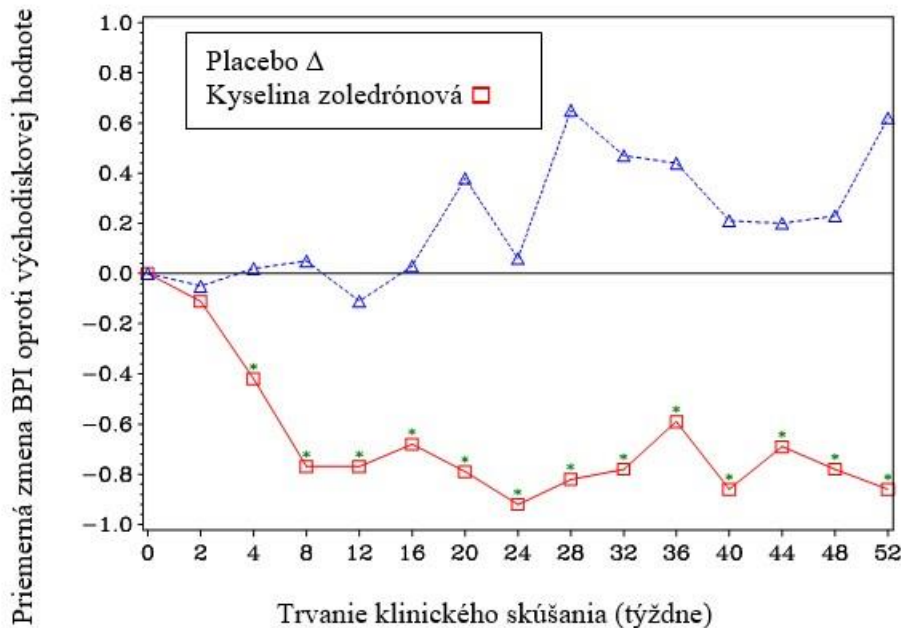
NA Neaplikovateľné

Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg sa skúmala aj v dvojito zaslepenom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 228 pacientok s preukázanými metastázami do kostí pri rakovine prsníka, v ktorom sa vyhodnotil účinok kyseliny zoledrónovej v dávke 4 mg 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 placebu)



Štúdia 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. Terapia inhibíciou osteoklastov, iná terapia rakoviny, a starostlivosť o zuby sa uskutočňovali podľa klinickej indikácie, aby čo najlepšie reprezentovali akademickú a komunitnú starostlivosť. Odporúčalo sa základné zubné vyšetrenie, ale nebolo povinné.

Medzi 3491 hodnotiteľnými pacientmi 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 bola 0,8% v 1. roku a 2,0% v 2. roku. Miera 3-ročného potvrdeného ONJ 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 u iných druhov rakoviny spolu.

Výsledky klinických skúšaní liečby TIH

Klinické skúšania hyperkalciémie 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 závažnou 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 kyseline 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	45,3 % (p=0.104)	82,6 % (p=0.005)*	88,4 % (p=0.002)*
Kyselina zoledrónová 8 mg	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 zvýšenie 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 v pediatrickej populácii 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 skrínungu, 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 (1/10), časté (1/100 až <1/10), menej časté (1/1 000 až <1/100), zriedkavé (1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie pozorované v pediatrickej populácii so závažnou osteogenesis imperfecta¹

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

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

V pediatrickej populácii 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 pre kyselinu zoledrónovú s ohľadom na všetky vekové podskupiny v pediatrickej populácii v liečbe hyperkalcémie vyvolanej nádorom a v prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách (pozri časť 4.2 pre informáciu o použití v pediatrickej populácii).

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 $t_{1/2}$ 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 ± 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 ± 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 (závažná porucha funkcie obličiek) alebo 50 ml/min (stredne závažná porucha) 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 so závažnou 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 skupiny 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 > 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

Aby sa zabránilo prípadným inkompatibilitám Zomikos 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 dvojmocné katióny, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Štúdie so sklenenou fľašou ako aj rôznymi typmi infúzných vakov a infúzných hadíc vyrobených z polyvinylchloridu, polyetylénu a polypropylénu (naplnených roztokom 0.9 % m/V chloridu sodného alebo 5 % m/V roztokom glukózy) nepreukázali žiadne inkompatibility s kyselinou zoledrónovou.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po aseptickom zriedení je vhodnejšie použiť: Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dobu skladovania a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Celkový čas medzi zriedením a skladovaním v chladničke používateľa by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri 2 °C - 8 °C. Chladený roztok by potom mal byť pred podaním ekvilibrovaný na izbovú teplotu a nesmie presiahnuť 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nezmrazovať.

Podmienky na uchovávanie zriedeného infúzneho roztoku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Zomikos 4mg/5 ml koncentrát na infúzny roztok je dodávaný v balení po 1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Fľaša: 6 ml plastová injekčná liekovka vyrobená z cykloolefinického kopolyméru alebo 5 ml plastová injekčná liekovka vyrobená z cykloolefinického polyméru uzavretá so šedou fluoropolymérovou brómbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým viečkom s modrým plastovým flip-off uzáverom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

5,0 ml koncentráту z jednej injekčnej liekovky alebo objem odobratého koncentrátu sa musí ďalej riediť v 100 ml infúzneho roztoku, ktorý neobsahuje vápnik (0,9 % m/V roztok chloridu sodného alebo 5 % m/V roztok glukózy). Ak je roztok uchovávaný v chladničke, pred podaním sa musí nechať vytemperovať na izbovú teplotu. Ďalšie informácie o manipulácii so Zomikosom 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 nepoužitý Zomikos do kanalizácie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vipharm S.A.

A.i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Poľsko

tel.: (+4822) 679 51 35

e-mail: vipharm@vipharm.com.pl

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0326/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. júna 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. júna 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2024