

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Bílý až téměř bílý prášek a čiré, bezbarvé rozpouštědlo.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

- Prevence kostních příhod (patologických zlomenin, kompresivních zlomenin obratlů, radiační nebo chirurgická léčba kostí nebo nádorem indukovaná hyperkalcemie) u dospělých pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihující kosti.
- Léčba dospělých pacientů s hyperkalcemií vyvolanou nádorovým onemocněním (TIH).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Zometa musí být předepisována a podávána pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s intravenózním podáváním bisfosfonátů. Pacientům léčeným přípravkem Zometa má být k dispozici příbalová informace a patientská informační karta.

#### Dávkování

#### Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihující kosti

##### *Dospělí a starší lidé*

Doporučená dávka k prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihující kosti je 4 mg kyseliny zoledronové každé 3 až 4 týdny.

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

Při rozhodování, zda léčit pacienty s kostními metastázami za účelem prevence kostních příhod je nutno vzít v úvahu, že se účinky léčby projeví za 2-3 měsíce.

#### Léčba TIH

##### *Dospělí a starší lidé*

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

### Zhoršená funkce ledvin

#### TIH:

U pacientů s TIH trpících současně závažným zhoršením funkce ledvin se může o léčbě Zometou uvažovat až po zhodnocení rizika a přínosu léčby. Pacienti s hladinou kreatininu v séru > 400 μmol/l nebo > 4,5 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni. U pacientů s TIH se sérovým kreatininem < 400 μmol/l nebo < 4,5 mg/dl není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

#### Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihující kosti:

U pacientů s mnohočetným myelomem nebo metastázami solidních nádorů do kostí musí být při zahájení léčby Zometou stanoven sérový kreatinin a clearance kreatininu (CLcr). CLcr se vypočte ze sérového kreatininu pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce. Zometa se nedoporučuje podávat pacientům, kteří již před zahájením léčby mají závažné poškození funkce ledvin, které je u této populace definováno jako CLcr < 30 ml/min. Pacienti s hladinou kreatininu v séru > 265 μmol/l nebo > 3,0 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni.

U pacientů s kostními metastázami a s mírným nebo středním postižením funkce ledvin před zahájením léčby, které bylo pro tuto skupinu pacientů definováno jako CLcr 30–60 ml/min, se doporučuje následující dávkování Zometry (viz bod 4.4):

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

\* Dávky byly vypočteny z předpokládané AUC 0,66 (mg·hod/l) (CLcr = 75 ml/min). Při podávání snížených dávek pacientům se zhoršenou funkcí ledvin je možné očekávat dosažení stejných AUC, jaké byly pozorovány u pacientů s clearance kreatininu 75 ml/min.

Po zahájení léčby musí být stanovován sérový kreatinin před podáním každé dávky Zometry a při zhoršení renálních funkcí musí být léčba přerušena. V klinických studiích bylo zhoršení funkcí ledvin definováno následovně:

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

V klinických studiích bylo podávání Zometry znovu zahájeno pouze tehdy, pokud se hodnota kreatininu vrátila do rozmezí 10 % od výchozí hodnoty (viz bod 4.4). Léčba Zometou by měla být obnovena stejnou dávkou, která byla podávána před přerušením.

#### Pediatrická populace

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

#### Způsob podání

Intravenózní podání.

Zometa prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok, rekonstituovaná a dále naředěná ve 100 ml (viz bod 6.6) by měla být podávána jako jednorázová intravenózní infuze po dobu alespoň 15 minut.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené snížené dávky Zometry (viz bod "Dávkování" výše a bod 4.4).

## Instrukce pro přípravu redukováných dávek Zometry

Odeberte odpovídající objem rekonstituovaného roztoku (4 mg/5 ml):

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

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

Rekonstituovaný roztok Zometry nesmí být mísen s infuzními roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné bivalentní kationty jako je laktátový Ringerův roztok a musí být podáván odděleně jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Před a po podání Zometry musí být pacienti dobře hydratováni.

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecná

Před podáním Zometry musí být posouzen stav hydratace pacientů, a v případě potřeby musí být hydratace adekvátně upravena.

U pacientů s rizikem srdečního selhání je nutné zabránit nadměrnému přívodu tekutin.

Po zahájení terapie Zometou musí být pečlivě sledovány standardní metabolické parametry související s hyperkalcemií, jako jsou sérové hladiny kalcia, fosfátu a magnesia. Pacienti s neléčenou hyperkalcemií mají obvykle do jisté míry poškozenou funkci ledvin, proto je nutné uvažovat o pečlivém sledování ledvinných funkcí.

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

#### Ledvinná nedostatečnost

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

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

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

pacientů vyskytnout po opakovaném podání Zometry v dávkách, doporučených k prevenci kostních příhod, i když méně často.

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

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

### Jaterní nedostatečnost

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

### Osteonekróza

#### Osteonekróza čelisti

U pacientů používajících přípravek Zometa byly v klinických studiích méně často hlášeny případy osteonekrózy čelisti (OČ). Zkušenosti po uvedení přípravku na trh a dostupná literatura naznačují různou frekvenci hlášení osteonekrózy čelisti v závislosti na typu nádoru (pokročilý karcinom prsu, mnohočetný myelom). V jedné studii se ukázalo, že výskyt osteonekrózy čelisti byl vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem v porovnání s ostatními nádory (viz bod 5.1).

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

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

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

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby během léčby přípravkem Zometa udržovali dobrou ústní hygienu, absolvovali rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásili jakékoli příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy nebo výtok. Během léčby mají být invazivní stomatologické procedury prováděny pouze po pečlivém vyhodnocení a při nastávajícím podávání kyseliny zoledronové mají být vyloučena. U pacientů, kde se osteonekróza čelisti vyvine během bisfosfonátové léčby, může stomatologický výkon zhoršit stav. Neexistují data, která by dokládala, že vysazení bisfosfonátové léčby snižuje u pacientů vyžadujících stomatologický výkon riziko osteonekrózy čelisti.

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

### Osteonekróza lokalizovaná v jiných částech těla

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

Navíc došlo ke sporadickým hlášením osteonekrózy jiných částí skeletu, zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti, hlášených převážně u dospělých pacientů s nádorem léčených přípravkem Zometa.

### Bolesti pohybového systému

Z postmarketingových zkušeností byly hlášeny silné bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů občas zneschopňující pacienty užívající Zometu. Nicméně tato hlášení byla řídká. Doba do počátku nástupu projevů nežádoucích účinků od zahájení léčby je rozličná, od jednoho dne až po několik měsíců. Jakmile byla léčba přerušena, pacientům se od příznaků ulevilo. Podskupina pacientů zaznamenala opětovný návrat symptomů poté, co byla znovu léčena Zometou nebo jiným bisfosfonátem.

### Atypické zlomeniny femuru

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

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

### Hypokalcémie

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

### Zometa obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud je však pro ředění přípravku Zometa před jeho podáním použit roztok obyčejné soli (0,9% roztok chloridu sodného), potom by byla dávka přijatého sodíku vyšší.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinických studiích byla Zometa podávána souběžně s běžně používanými protinádorovými léky, diuretiky, antibiotiky a analgetiky, aniž by byl pozorován výskyt klinicky zřejmých interakcí. Při studiu *in vitro* (viz bod 5.2) nebyla patrná vazba zoledronové kyseliny na plazmatické bílkoviny, ani nebyla zjištěna inhibice lidských P450 enzymů, ale žádná klinická studie interakcí nebyla provedena.

Při souběžné aplikaci bisfosfonátů s aminoglykosidy, kalcitoninem nebo kličkovými (loop) diuretiky se doporučuje zvláštní opatrnost, protože může dojít k aditivnímu účinku těchto léků, s následným snížením hladiny kalcia v séru na delší dobu, než je požadováno (viz bod 4.4).

Opatrnost je také nutná, pokud je Zometa indikována společně s jinými potenciálně nefrotoxickými léčivými přípravky. Je také nutné věnovat zvýšenou pozornost možnému vývoji hypomagnesemie během léčby.

U pacientů s mnohočetným myelomem může být zvýšené riziko poškození ledvin, pokud je Zometa podávána v kombinaci s thalidomidem.

Opatrnost je nutná, pokud je Zometa podávána s antiangiogenními léčivými přípravky, protože u pacientů léčených současně těmito léčivými přípravky byl hlášen zvýšený výskyt osteonekrózy čelisti.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie provedené s kyselinou zoledronovou na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Zometa by neměla být během těhotenství podávána. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění.

##### Kojení

Není známo, zda je kyselina zoledronová vylučována do mateřského mléka. Zometa je kontraindikována u kojících matek (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Potenciální nežádoucí účinky kyseliny zoledronové na fertilitu v parentální a F1 generaci byly hodnoceny u potkanů. Došlo k výrazným farmakologickým účinkům, které je možné považovat za součást inhibice metabolisme vápníku v kostech, což se projevilo peripartální hypokalcemií (skupinovým účinkem bisfosfonátů), dystocií a časným ukončením studie. Z tohoto důvodu nemohl být určen konečný vliv kyseliny zoledronové na fertilitu lidí.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Přehled bezpečnostního profilu

Během tří dnů po podání Zometry byly často hlášeny reakce akutní fáze s příznaky zahrnujícími bolest kostí, horečku, únavu, artralgií, myalgii, ztuhlost a artritidu s následnými otoky kloubů; tyto příznaky obvykle ustupují během několika dní (viz popis vybraných nežádoucích účinků).

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

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

#### **Tabulka 1**

Podle frekvence výskytu byly nežádoucí účinky řazeny od nejčastěji se vyskytujících, pomocí následující konvence: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b><i>Poruchy krve a lymfatického systému</i></b>	Časté: Méně časté: Vzácné:	Anemie Trombocytopenie, leukopenie Pancytopenie
<b><i>Poruchy imunitního systému</i></b>	Méně časté: Vzácné:	Hypersenzitivní reakce Angioneurotický edém
<b><i>Psychiatrické poruchy</i></b>	Méně časté: Vzácné:	Úzkost, poruchy spánku Zmatenost
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	Časté: Méně časté:  Velmi vzácné:	Bolesti hlavy Závratě, parestezie, dysgeuzie, hypoestezie, hyperestezie, tremor, ospalost Křeče, hypoestézie a tetanie (v důsledku hypokalcémie)
<b><i>Poruchy oka</i></b>	Časté: Méně časté: Vzácné: Velmi vzácné:	Konjunktivitida Neostré vidění, skleritida a zánět očnice Uveitida Episkleritida
<b><i>Srdeční poruchy</i></b>	Méně časté:  Vzácné:	Hypertenze, hypotenze, fibrilace síní, hypotenze vedoucí k synkopě nebo kolapsu Bradykardie, srdeční arytmie (v důsledku hypokalcémie)
<b><i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i></b>	Méně časté: Vzácné:	Dušnost, kašel, bronchokonstrikce Intersticiální onemocnění plic
<b><i>Gastrointestinální poruchy</i></b>	Časté: Méně časté:	Nevolnost, zvracení, snížená chuť k jídlu Průjem, zácpa, bolesti břicha, dyspepsie, stomatitida, sucho v ústech
<b><i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i></b>	Méně časté:	Svědění, vyrážka (včetně erytematózní a makulární vyrážky), zvýšené pocení
<b><i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i></b>	Časté:  Méně časté:	Bolestivost kostí, svalů a kloubů, generalizovaná bolest Svalové křeče, osteonekróza čelisti



Velmi vzácné:	Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) a jiných částí skeletu zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté:	Zhoršení ledvinných funkcí
Méně časté:	Akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie
Vzácné:	Získaný Fanconioho syndrom
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté:	Horečka, chřipce podobné příznaky (včetně únavy, třesavky, malátnosti a návalů horka)
Méně časté:	Astenie, periferní otoky, reakce v místě vpichu (včetně bolesti, podráždění, otoku, ztuhnutí), bolestivost na hrudi, zvýšení tělesné hmotnosti, anafylaktická reakce/šok, kopřivka
Vzácné:	Artritida a otoky kloubů jako příznak reakce akutní fáze
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté:	Hypofosfatemie
Časté:	Zvýšení kreatininu a urey v krvi, hypokalcemie
Méně časté:	Hypomagnesemie, hypokalemie
Vzácné:	Hyperkalemie, hypernatremie

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Porucha funkce ledvin

Léčba přípravkem Zometa byla spojena s hlášením renální dysfunkce. V poolované analýze bezpečnostních dat získaných v registračních studiích Zometry podávané k předcházení kostních příhod u dospělých pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihující kosti byly četnosti poruch nežádoucích účinků spojených s poruchou funkce ledvin vzniklé v možné souvislosti s podáváním přípravku Zometa (nežádoucí reakce) následující: mnohočetný myelom (3,2%), karcinom prostaty (3,1%), karcinom prsu (4,3%), karcinom plic a další solidní nádory (3,2%). Faktory, které mohou zvýšit potenciál ke zhoršení funkce ledvin zahrnují dehydrataci, již existující poškození ledvin, mnohočetné cykly Zometry nebo jiných bisfosfonátů, stejně jako souběžné užívání nefrotoxických léčivých přípravků nebo použití kratší doby infuze, než je doporučeno. Zhoršení funkce ledvin, progresse k renálnímu selhání a dialýze byly hlášeny u pacientů po počáteční dávce nebo jednotlivé dávce 4 mg kyseliny zoledronové (viz bod 4.4).

##### Osteonekróza čelisti

Případy osteonekrózy čelistí převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených léčivými přípravky inhibujícími kostní resorpci, jako je Zometa (viz bod 4.4). Mnoho těchto pacientů také dostávalo chemoterapii a kortikosteroidy a mělo příznaky lokální infekce včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala pacientů s rakovinou po extrakci zubu nebo jiném stomatochirurgickém výkonu.

##### Fibrilace síní

V jedné 3leté, randomizované, dvojitě zaslepené kontrolované studii, která hodnotila účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové 5 mg podávané jednou ročně oproti placebo při léčbě postmenopauzální osteoporózy (PMO), byl celkový výskyt fibrilace síní 2,5 % (96 z 3862) u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 1,9 % (75 z 3852) u pacientů s placebem. Poměr vážných případů fibrilace síní byl 1,3 % (51 z 3862) u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 0,6 % (22 z 3852) u pacientů užívajících placebo. Tento nežádoucí účinek pozorovaný ve studii nebyl zaznamenán v jiných studiích s kyselinou zoledronovou, včetně studií se Zometou (kyselina zoledronová) 4 mg podávanou každé 3-4 týdny onkologickým pacientům. Mechanismus původu zvýšeného výskytu fibrilace síní v této jediné klinické studii není známý.

### Reakce akutní fáze

Tento nežádoucí účinek se skládá ze souboru příznaků, které zahrnují horečku, myalgii, bolest hlavy, bolest končetin, nauzeu, zvracení, průjem, artralgiu a artritidu s následnými otoky kloubů. Vyskytuje se ≤ 3 dny po infuzi Zometry a reakce je také známá pod názvy “flu-like syndrom” (syndrom podobný chřipce) nebo “post-dose” syndrom (příznaky po podání dávky).

### Atypické zlomeniny femuru

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (frekvence vzácná): Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

### Nežádoucí účinky spojené s hypokalcémií

Hypokalcémie je důležitým známým rizikem podání Zometry ve schválených indikacích. Na základě hodnocení případů z klinických studií a případů po uvedení na trh existují dostatečné důkazy pro podporu souvislosti mezi léčbou Zometou, hlášenými případy hypokalcémie a následným výskytem srdeční arytmie. Dále existují důkazy o souvislosti mezi hypokalcémií a následnými neurologickými nežádoucími účinky hlášenými v těchto případech, které zahrnují křeče, hypoestézii a tetanii (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Klinické zkušenosti s akutním předávkováním Zometou jsou omezené. Bylo hlášeno chybné podávání kyseliny zoledronové v dávkách až do 48 mg. Pacienti, kteří dostávali vyšší dávky, než je dávka doporučená (viz bod 4.2), musí být pečlivě sledováni, protože bylo pozorováno poškození renálních funkcí (včetně renálního selhání) a odchylky v hladinách sérových koncentrací elektrolytů (včetně vápníku, fosforu a hořčíku). V případě hypokalcemie se dle klinické indikace může podat infuze kalcium-glukonátu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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

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

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

- *In vivo*: inhibice osteoklastické kostní resorpce, která ovlivňuje vnitřní mikroprostředí kostní dřene a zhoršuje tak podmínky pro růst nádorových buněk, antiangiogenetický účinek, analgetický účinek.
- *In vitro*: Inhibice osteoblastické proliferace, přímý cytostatický a pro-apoptotický účinek na

nádorové buňky, synergický cytostatický účinek spolu s ostatními protinádorovými léky, antiadhezivní/antiinvazivní působení.

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

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

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

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

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

\* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

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

NR Nebylo dosaženo

NA Není aplikovatelné

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

	Jakékoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiční léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procento pacientů s SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-hodnota	0,039		0,064		0,173	
Median SRE (dny)	236	155	NR	NR	424	307
p-hodnota	0,009		0,020		0,079	
Míra postižení kostí	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-hodnota	0,012		0,066		0,099	
Snížení rizika mnohočetných příhod ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-hodnota	0,003		NA		NA	

\* Zahrnuje vertebální i nevertebální zlomeniny

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

NR Nebylo dosaženo

NA Nebylo aplikovatelné

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

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

	Jakákoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiční léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procento pacientů s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-hodnota	0,198		0,653		0,037	
Median SRE (dny)	376	356	NR	714	NR	NR
p-hodnota	0,151		0,672		0,026	
Míra postižení kostí	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-hodnota	0,084		0,614		0,015	
Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-hodnota	0,030		NA		NA	

\* Zahrnuje vertebální i nevertebální zlomeniny

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

NR Nebylo dosaženo

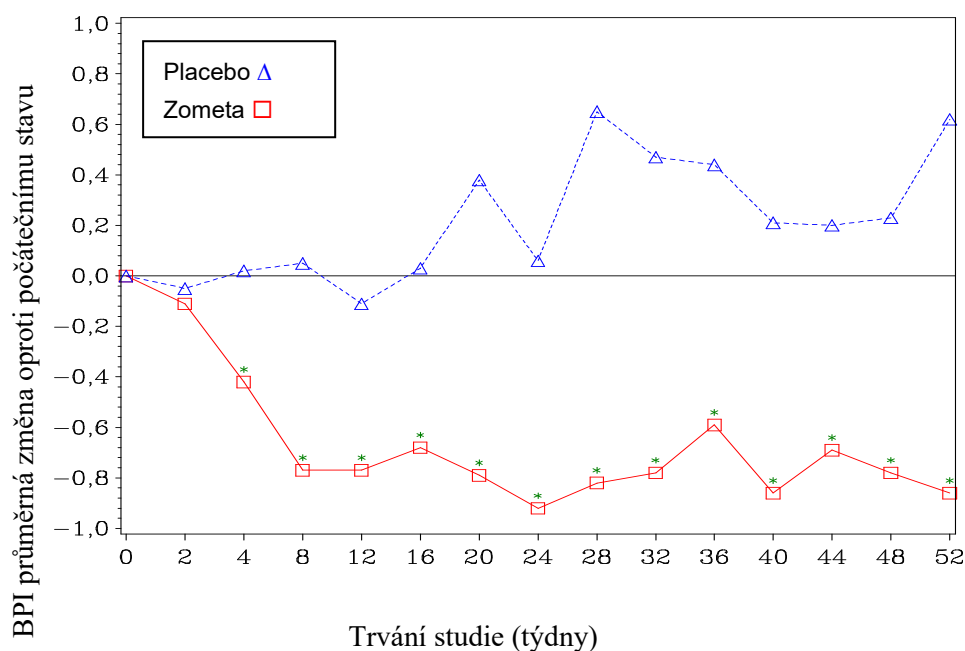
NA Nebylo aplikovatelné

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

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

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

**Obrázek 1 Průměrná změna oproti počátečnímu stavu (hodnocena dle BPI). Statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny ( $*p<0,05$ ) pro srovnání mezi léčbami (4 mg kyselina zoledronová vs. placebo)**



Studie CZOL446EUS122/SWOG

Primárním cílem této observační studie bylo odhadnout kumulativní výskyt osteonekrózy čelisti (OČ) za 3 roky u pacientů s nádorovým onemocněním s kostními metastázami, kteří dostávali kyselinu zoledronovou. Léčba inhibitory osteoklastů, jiná protinádorová léčba a péče o zuby probíhaly dle klinické indikace tak, aby bylo zajištěno, že léčebný přístup bude co možná nejlépe reprezentovat

běžnou lékařskou péčí. Před zahájením léčby bylo doporučeno provést základní zubní vyšetření, které však nebylo povinné.

Mezi 3 491 hodnocenými pacienty bylo potvrzeno 87 případů OČ. Celkový odhadovaný kumulativní výskyt potvrzené OČ za 3 roky byl 2,8 % (95% CI: 2,3-3,5 %). Míra výskytu byla 0,8 % v prvním roce a 2,0 % v druhém roce. Míra výskytu potvrzené OČ za 3 roky byla vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem (4,3 %) a nižší u pacientů s karcinomem prsu (2,4 %). Počet případů potvrzené OČ byl statisticky významně vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem ( $p=0,03$ ) ve srovnání se skupinou pacientů s jinými nádorovými onemocněními.

#### Výsledky klinického hodnocení léčby TIH

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

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

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

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

\* $p$ -hodnota značí statistickou významnost proti pamidronátu.

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

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

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

#### Pediatriká populace

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

Účinky intravenózně podávané kyseliny zoledronové v léčbě těžké formy osteogenesis imperfecta (typ I, III a IV) u pediatrických pacientů (věk 1 až 17 let) byly srovnány s intravenózně podávaným pamidronátem v jedné mezinárodní, multicentrické, randomizované, otevřené studii se 74 pacienty v

rameni s kyselinou zoledronovou a 76 pacienti v rameni s pamidronátem. Doba léčby ve studii byla 12 měsíců, léčbě předcházelo 4-9 týdnů období screeningu, během kterých byla po dobu nejméně 2 týdnů podávána suplementace vitamínu D a kalcia. V klinické studii byli pacienti ve věku 1 až méně než 3 roky léčeni dávkou 0,025 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,35 mg) každé 3 měsíce a pacienti ve věku 3-17 let byli léčeni dávkou 0,05 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,83 mg) každé 3 měsíce. Studie byla prodloužena za účelem vyhodnocení dlouhodobé celkové a renální bezpečnosti podávání kyseliny zoledronové jednou nebo dvakrát ročně v průběhu 12 měsíců prodloužené léčby u dětí, které dokončily 1 rok léčby kyselinou zoledronovou nebo pamidronátem v základní studii.

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

Nežádoucí účinky sledované u této populace byly podobné účinkům dříve zjištěným u dospělých pacientů s pokročilými malignitami ovlivňujícími kosti (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky řazené podle četností jsou uvedené v Tabulce 6. Je použita následující konvenční klasifikace: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 6 Nežádoucí účinky sledované u pediatrických pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta<sup>1</sup>**

<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté:	Bolesti hlavy
<b>Srdeční poruchy</b>	Časté:	Tachykardie
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Časté:	Nazofaryngitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté: Časté:	Zvracení, nauzea Bolesti žaludku
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Časté:	Bolestivost končetin, artralgie, bolesti svalů a kostí
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté: Časté:	Pyrexie, únava Reakce akutní fáze, bolest
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté: Časté:	Hypokalcemie Hypofosfatemie

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

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

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií

s kyselinou zoledronovou u všech podskupin pediatrické populace při léčbě hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním a prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihujícího kosti (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearance kreatininu, ledvinová clearance reprezentuje  $75 \pm 33$  % clearance kreatininu, jejíž průměr byl u 64 studovaných pacientů s nádorovým onemocněním  $84 \pm 29$  ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). Populační analýza ukázala, že u pacientů s clearance kreatininu 20 ml/min (závažné poškození ledvin), nebo 50 ml/min (středně závažné poškození) je možné odhadnout, že clearance kyseliny zoledronové by byla 37 %, nebo 72 % z kreatininové clearance pacientů 84 ml/min. U pacientů se závažným postižením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je dostupné jen omezené množství údajů.

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

### Zvláštní populace

#### Pediatričtí pacienti

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



### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Akutní toxicita

Nejvyšší jednorázová intravenózní dávka, kdy nedošlo k žádnému úmrtí zvířat, byla pro myši 10 mg/kg a u potkanů 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti.

#### Subchronická a chronická toxicita

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

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

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

#### Reprodukční toxicita

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

#### Mutagenita a kancerogenní účinek

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička s práškem:	Mannitol Dihydrát natrium-citrátu
Ampulka s rozpouštědlem:	Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Aby se zabránilo možným inkompatibilitám, musí být roztok připravený rozpuštěním Zomety ředěn pouze 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s infuzními roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné dvojmocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok, a měl by být podáván jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Po rekonstituci a naředění: Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný a naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba uchovávání a podmínky před použitím v plné zodpovědnosti uživatele. Doba uchovávání by neměla být delší než 24 hodiny při teplotě 2 °C – 8 °C. Chlazený roztok musí být před podáním temperován na pokojovou teplotu.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto infuzního roztoku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička s práškem: 6 ml lahvička z bezbarvého skla, hydrolytická třída typu I (Ph.Eur).

Ampulka s rozpouštědlem: 5 ml ampulka z bezbarvého skla.

Jednotkové balení obsahuje 1 nebo 4 injekční lahvičky a 1 nebo 4 ampulky s vodou na injekci.

Vícečetné balení obsahuje 10 (10 balení 1+1) lahviček a ampulek s vodou na injekci.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Nejprve musí být prášek v injekční lahvičce rekonstituován přidáním 5 ml vody na injekci z přiložené ampulky. Před odebráním musí být roztok kompletně rozpuštěn. Potřebné množství rekonstituovaného roztoku se dále naředí přidáním 100 ml infuzního roztoku bez kalcia (0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy).

Další informace o nakládání se Zometou zahrnující instrukce o přípravě redukováných dávek jsou uvedeny v sekci 4.2.

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

Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic.

Zdravotnickým pracovníkům se důrazně doporučuje, aby nelikvidovali nevyužitou Zometu v lokálním odpadovém systému.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/01/176/001-003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. března 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 20. března 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátu obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

Jeden ml koncentrátu obsahuje acidum zoledronicum monohydricum 0,8 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý a bezbarvý roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

- Prevence kostních příhod (patologických zlomenin, kompresivních zlomenin obratlů, radiační nebo chirurgická léčba kostí nebo nádorem indukovaná hyperkalcemie) u dospělých pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihující kosti.
- Léčba dospělých pacientů s hyperkalcemií vyvolanou nádorovým onemocněním (TIH).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Zometa musí být předepisována a podávána pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s intravenózní aplikací bisfosfonátů. Pacientům léčeným přípravkem Zometa má být k dispozici příbalová informace a patientská informační karta.

#### Dávkování

#### Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihující kosti

##### *Dospělí a starší lidé*

Doporučená dávka k prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihující kosti je 4 mg kyseliny zoledronové každé 3 až 4 týdny.

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

Při rozhodování, zda léčit pacienty s kostními metastázami za účelem prevence kostních příhod je nutno vzít v úvahu, že se účinky léčby projeví za 2-3 měsíce.

#### Léčba TIH

##### *Dospělí a starší lidé*

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

### Zhoršená funkce ledvin

#### TIH:

U pacientů s TIH trpících současně závažným zhoršením funkce ledvin se smí o léčbě Zometou uvažovat až po zhodnocení rizika a přínosu léčby. Pacienti s hladinou kreatininu v séru > 400 μmol/l nebo > 4,5 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni. U pacientů s TIH se sérovým kreatininem > 400 μmol/l nebo > 4,5 mg/dl není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihující kosti: U pacientů s mnohočetným myelomem nebo metastázami solidních nádorů do kostí musí být při zahájení léčby Zometou stanoven sérový kreatinin a clearance kreatininu (CLcr). CLcr se vypočte ze sérového kreatininu pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce. Zometa se nedoporučuje podávat pacientům, kteří již před zahájením léčby trpí závažným poškozením funkce ledvin, které je u této populace definováno jako CLcr > 30 ml/min. Pacienti s hladinou kreatininu v séru > 265 μmol/l nebo > 3,0 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni.

U pacientů s kostními metastázami a s mírným nebo středním postižením funkce ledvin před zahájením léčby, které bylo pro tuto skupinu pacientů definováno jako CLcr 30 - 60 ml/min, se doporučuje následující dávkování Zometry (viz bod 4.4):

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

\*Dávky byly vypočteny z předpokládané AUC 0,66 (mg·hod/l) (CLcr = 75 ml/min). Při podávání snížených dávek pacientům se zhoršenou funkcí ledvin je možné očekávat dosažení stejných AUC, jaké byly pozorovány u pacientů s clearance kreatininu 75 ml/min.

Po zahájení léčby musí být stanovován sérový kreatinin před podáním každé dávky Zometry a při zhoršení renálních funkcí musí být léčba přesušena. V klinických studiích bylo zhoršení funkcí ledvin definováno následovně:

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

V klinických studiích bylo podávání Zometry znovu zahájeno pouze tehdy, pokud se hodnota kreatininu vrátila do rozmezí 10 % od výchozí hodnoty (viz bod 4.4). Léčba Zometou by měla být obnovena stejnou dávkou, která byla podávána před přerušením.

#### Pediatrická populace

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

#### Způsob podání

##### Intravenózní podání

Zometa 4 mg koncentrát pro infuzní roztok naředěná ve 100 ml (viz bod 6.6) by měla být podávána jako jednorázová intravenózní infuze po dobu alespoň 15 minut.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené redukováné dávky Zometry (viz bod "Dávkování" výše a bod 4.4).

## Instrukce pro přípravu redukováných dávek Zometry

Odeberte odpovídající objem koncentrátu pro infuzní roztok:

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

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

Zometa koncentrát nesmí být mísen s infuzními roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné bivalentní kationty jako je laktátový Ringerův roztok a musí být podáván odděleně jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Před a po podání Zometry musí být pacienti dobře hydratováni.

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecná

Před podáním Zometry musí být posouzen stav hydratace pacientů, a v případě potřeby musí být hydratace adekvátně upravena.

U pacientů s rizikem srdečního selhání je nutné zabránit nadměrnému přívodu tekutin.

Po zahájení terapie Zometou musí být pečlivě sledovány standardní metabolické parametry související s hyperkalcemií, jako jsou sérové hladiny kalcia, fosfátu a magnesia. Pacienti s neléčenou hyperkalcemií mají obvykle do jisté míry poškozenou funkci ledvin, proto je nutné uvažovat o pečlivém sledování ledvinných funkcí.

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

#### Ledvinná nedostatečnost

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

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

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

pacientů vyskytnout po opakovaném podání Zometry v dávkách, doporučených k prevenci kostních příhod, i když méně často.

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

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

### Jaterní nedostatečnost

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

### Osteonekróza

#### Osteonekróza čelisti

U pacientů používajících přípravek Zometa byly v klinických studiích méně často hlášeny případy osteonekrózy čelisti (OČ). Zkušenosti po uvedení přípravku na trh a dostupná literatura naznačují různou frekvenci hlášení osteonekrózy čelisti v závislosti na typu nádoru (pokročilý karcinom prsu, mnohočetný myelom). V jedné studii se ukázalo, že výskyt osteonekrózy čelisti byl vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem v porovnání s ostatními nádory (viz bod 5.1).

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

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

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

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby během léčby přípravkem Zometa udržovali dobrou ústní hygienu, absolvovali rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásili jakékoli příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy nebo výtok. Během léčby mají být invazivní stomatologické procedury prováděny pouze po pečlivém vyhodnocení a při nastávajícím podávání kyseliny zoledronové mají být vyloučena. U pacientů, kde se osteonekróza čelisti vyvine během bisfosfonátové léčby, může stomatologický výkon zhoršit stav. Neexistují data, která by dokládala, že vysazení bisfosfonátové léčby snižuje u pacientů vyžadujících stomatologický výkon riziko osteonekrózy čelisti.

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

### Osteonekróza lokalizovaná v jiných částech těla

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

Navíc došlo ke sporadickým hlášením osteonekrózy jiných částí skeletu, zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti, hlášených převážně u dospělých pacientů s nádorem léčených přípravkem Zometa.

### Bolesti pohybového systému

Z postmarketingových zkušeností byly hlášeny silné bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů občas zneschopňující pacienty užívající Zometu. Nicméně tato hlášení byla řídká. Doba do počátku nástupu projevů nežádoucích účinků od zahájení léčby je rozličná, od jednoho dne až po několik měsíců. Jakmile byla léčba přerušena, pacientům se od příznaků ulevilo. Podskupina pacientů zaznamenala opětovný návrat symptomů poté, co byla znovu léčena Zometou nebo jiným bisfosfonátem.

### Atypické zlomeniny femuru

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

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

### Hypokalcémie

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

### Zometa obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud je však pro ředění přípravku Zometa před jeho podáním použit roztok obyčejné soli (0,9% roztok chloridu sodného), potom by byla dávka přijatého sodíku vyšší.



#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinických studiích byla Zometa podávána souběžně s běžně používanými protinádorovými léky, diuretiky, antibiotiky a analgetiky, aniž by byl pozorován výskyt klinicky zřejmých interakcí. Při studiu *in vitro* (viz bod 5.2) nebyla patrná vazba zoledronové kyseliny na plazmatické bílkoviny, ani nebyla zjištěna inhibice lidských P450 enzymů, ale žádná klinická studie interakcí nebyla provedena.

Při souběžné aplikaci bisfosfonátů s aminoglykosidy, kalcitoninem nebo kličkovými (loop) diuretiky se doporučuje zvláštní opatrnost, protože může dojít k aditivnímu účinku těchto léků, s následným snížením hladiny kalcia v séru na delší dobu, než je požadováno (viz bod 4.4).

Opatrnost je také nutná, pokud je Zometa indikována společně s jinými potenciálně nefrotoxickými léčivými přípravky. Je také nutné věnovat zvýšenou pozornost možnému vývoji hypomagnesemie během léčby.

U pacientů s mnohočetným myelomem může být zvýšené riziko poškození ledvin, pokud je Zometa podávána v kombinaci s thalidomidem.

Opatrnost je nutná, pokud je Zometa podávána s antiangiogenními léčivými přípravky, protože u pacientů léčených současně těmito léčivými přípravky byl hlášen zvýšený výskyt osteonekrózy čelisti.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie provedené s kyselinou zoledronovou na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Zometa by neměla být během těhotenství podávána. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění.

##### Kojení

Není známo, zda je kyselina zoledronová vylučována do mateřského mléka. Zometa je kontraindikována u kojících matek (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Potenciální nežádoucí účinky kyseliny zoledronové na fertilitu v parentální a F1 generaci byly hodnoceny u potkanů. Došlo k výrazným farmakologickým účinkům, které je možné považovat za součást inhibice metabolisme vápníku v kostech, což se projevilo peripartální hypokalcemií (skupinovým účinkem bisfosfonátů), dystocií a časným ukončením studie. Z tohoto důvodu nemohl být určen konečný vliv kyseliny zoledronové na fertilitu lidí.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Přehled bezpečnostního profilu

Během tří dnů po podání Zometry byly často hlášeny reakce akutní fáze s příznaky zahrnujícími bolest kostí, horečku, únavu, artralgií, myalgii, ztuhlost a artritidu s následnými otoky kloubů; tyto příznaky obvykle ustupují během několika dní (viz popis vybraných nežádoucích účinků).

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

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

#### **Tabulka 1**

Podle frekvence výskytu byly nežádoucí účinky řazeny od nejčastěji se vyskytujících, pomocí následující konvence: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b><i>Poruchy krve a lymfatického systému</i></b>	Časté: Méně časté: Vzácné:	Anemie Trombocytopenie, leukopenie Pancytopenie
<b><i>Poruchy imunitního systému</i></b>	Méně časté: Vzácné:	Hypersenzitivní reakce Angioneurotický edém
<b><i>Psychiatrické poruchy</i></b>	Méně časté: Vzácné:	Úzkost, poruchy spánku Zmatenost
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	Časté: Méně časté:  Velmi vzácné:	Bolesti hlavy Závratě, parestezie, dysgeuzie, hypoestezie, hyperestezie, tremor, ospalost Křeče, hypoestézie a tetanie (v důsledku hypokalcémie)
<b><i>Poruchy oka</i></b>	Časté: Méně časté: Vzácné: Velmi vzácné:	Konjunktivitida Neostré vidění, skleritida a zánět očnice Uveitida Episkleritida
<b><i>Srdeční poruchy</i></b>	Méně časté:  Vzácné:	Hypertenze, hypotenze, fibrilace síní, hypotenze vedoucí k synkopě nebo kolapsu Bradykardie, srdeční arytmie (v důsledku hypokalcémie)
<b><i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i></b>	Méně časté: Vzácné:	Dušnost, kašel, bronchokonstrikce Intersticiální onemocnění plic
<b><i>Gastrointestinální poruchy</i></b>	Časté: Méně časté:	Nevolnost, zvracení, snížená chuť k jídlu Průjem, zácpa, bolesti břicha, dyspepsie, stomatitida, sucho v ústech
<b><i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i></b>	Méně časté:	Svědění, vyrážka (včetně erytematózní a makulární vyrážky), zvýšené pocení
<b><i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i></b>	Časté:  Méně časté:	Bolestivost kostí, svalů a kloubů, generalizovaná bolest Svalové křeče, osteonekróza čelisti

Velmi vzácné:	Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) a jiných částí skeletu zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté:	Zhoršení ledvinných funkcí
Méně časté:	Akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie
Vzácné:	Získaný Fanconioho syndrom
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté:	Horečka, chřipce podobné příznaky (včetně únavy, třesavky, malátnosti a návalů horka)
Méně časté:	Astenie, periferní otoky, reakce v místě vpichu (včetně bolesti, podráždění, otoku, ztuhnutí), bolestivost na hrudi, zvýšení tělesné hmotnosti, anafylaktická reakce/šok, kopřivka
Vzácné:	Artritida a otoky kloubů jako příznak reakce akutní fáze
<b>Vyšetření</b>	
Velmi časté:	Hypofosfatemie
Časté:	Zvýšení kreatininu a urey v krvi, hypokalcemie
Méně časté:	Hypomagnesemie, hypokalemie
Vzácné:	Hyperkalemie, hypernatremie

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Porucha funkce ledvin

Léčba přípravkem Zometa byla spojena s hlášením renální dysfunkce. V poolované analýze bezpečnostních dat získaných v registračních studiích Zometry podávané k předcházení kostních příhod u dospělých pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihující kosti byly četnosti poruch nežádoucích účinků spojených s poruchou funkce ledvin vzniklé v možné souvislosti s podáváním přípravku Zometa (nežádoucí reakce) následující: mnohočetný myelom (3,2%), karcinom prostaty (3,1%), karcinom prsu (4,3%), karcinom plic a další solidní nádory (3,2%). Faktory, které mohou zvýšit potenciál ke zhoršení funkce ledvin zahrnují dehydrataci, již existující poškození ledvin, mnohočetné cykly Zometry nebo jiných bisfosfonátů, stejně jako souběžné užívání nefrotoxických léčivých přípravků nebo použití kratší doby infuze, než je doporučeno. Zhoršení funkce ledvin, progresse k renálnímu selhání a dialýze byly hlášeny u pacientů po počáteční dávce nebo jednotlivé dávce 4 mg kyseliny zoledronové (viz bod 4.4).

##### Osteonekróza čelisti

Případy osteonekrózy čelistí převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených léčivými přípravky inhibujícími kostní resorpci, jako je Zometa (viz bod 4.4). Mnoho těchto pacientů také dostávalo chemoterapii a kortikosteroidy a mělo příznaky lokální infekce včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala pacientů s rakovinou po extrakci zubu nebo jiném stomatochirurgickém výkonu.

##### Fibrilace síní

V jedné 3leté, randomizované, dvojitě zaslepené kontrolované studii, která hodnotila účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové 5 mg podávané jednou ročně oproti placebo při léčbě postmenopauzální osteoporózy (PMO), byl celkový výskyt fibrilace síní 2,5 % (96 z 3862) u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 1,9 % (75 z 3852) u pacientů s placebem. Poměr vážných případů fibrilace síní byl 1,3 % (51 z 3862) u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 0,6 % (22 z 3852) u pacientů užívajících placebo. Tento nežádoucí účinek pozorovaný ve studii nebyl zaznamenán v jiných studiích s kyselinou zoledronovou, včetně studií se Zometou (kyselina zoledronová) 4 mg podávanou každé 3-4 týdny onkologickým pacientům. Mechanismus původu zvýšeného výskytu fibrilace síní v této jediné klinické studii není známý.

### Reakce akutní fáze

Tento nežádoucí účinek se skládá ze souboru příznaků, které zahrnují horečku, myalgii, bolest hlavy, bolest končetin, nauzeu, zvracení, průjem, artralgiu a artritidu s následnými otoky kloubů. Vyskytuje se ≤ 3 dny po infuzi Zometry a reakce je také známá pod názvy “flu-like syndrom” (syndrom podobný chřipce) nebo “post-dose” syndrom (příznaky po podání dávky).

### Atypické zlomeniny femuru

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (frekvence vzácná): Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

### Nežádoucí účinky spojené s hypokalcémií

Hypokalcémie je důležitým známým rizikem podání Zometry ve schválených indikacích. Na základě hodnocení případů z klinických studií a případů po uvedení na trh existují dostatečné důkazy pro podporu souvislosti mezi léčbou Zometou, hlášenými případy hypokalcémie a následným výskytem srdeční arytmie. Dále existují důkazy o souvislosti mezi hypokalcémií a následnými neurologickými nežádoucími účinky hlášenými v těchto případech, které zahrnují křeče, hypoestézii a tetanii (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Klinické zkušenosti s akutním předávkováním Zometou jsou omezené. Bylo hlášeno chybné podávání kyseliny zoledronové v dávkách až do 48 mg. Pacienti, kteří dostávali vyšší dávky, než je dávka doporučená (viz bod 4.2), musí být pečlivě sledováni, protože bylo pozorováno poškození renálních funkcí (včetně renálního selhání) a odchylky v hladinách sérových koncentrací elektrolytů (včetně vápníku, fosforu a hořčíku). V případě hypokalcemie se dle klinické indikace může podat infuze kalcium-glukonátu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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

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

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

- *In vivo*: inhibice osteoklastické kostní resorpce, která ovlivňuje vnitřní mikroprostředí kostní dřevě a zhoršuje tak podmínky pro růst nádorových buněk, antiangiogenetický účinek, analgetický účinek.
- *In vitro*: Inhibice osteoblastické proliferace, přímý cytostatický a pro-apoptotický účinek na

nádorové buňky, synergický cytostatický účinek spolu s ostatními protinádorovými léky, antiadhezivní/antiinvazivní působení.

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

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

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

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

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

\* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

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

NR Nebylo dosaženo

NA Není aplikovatelné

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

	Jakékoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiční léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procento pacientů s SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-hodnota	0,039		0,064		0,173	
Median SRE (dny)	236	155	NR	NR	424	307
p-hodnota	0,009		0,020		0,079	
Míra postižení kostí	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-hodnota	0,012		0,066		0,099	
Snížení rizika mnohočetných příhod ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-hodnota	0,003		NA		NA	

\* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

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

NR Nebylo dosaženo

NA Nebylo aplikovatelné

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

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

	Jakákoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiční léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procento pacientů s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-hodnota	0,198		0,653		0,037	
Median SRE (dny)	376	356	NR	714	NR	NR
p-hodnota	0,151		0,672		0,026	
Míra postižení kostí	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-hodnota	0,084		0,614		0,015	
Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-hodnota	0,030		NA		NA	

\* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

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

NR Nebylo dosaženo

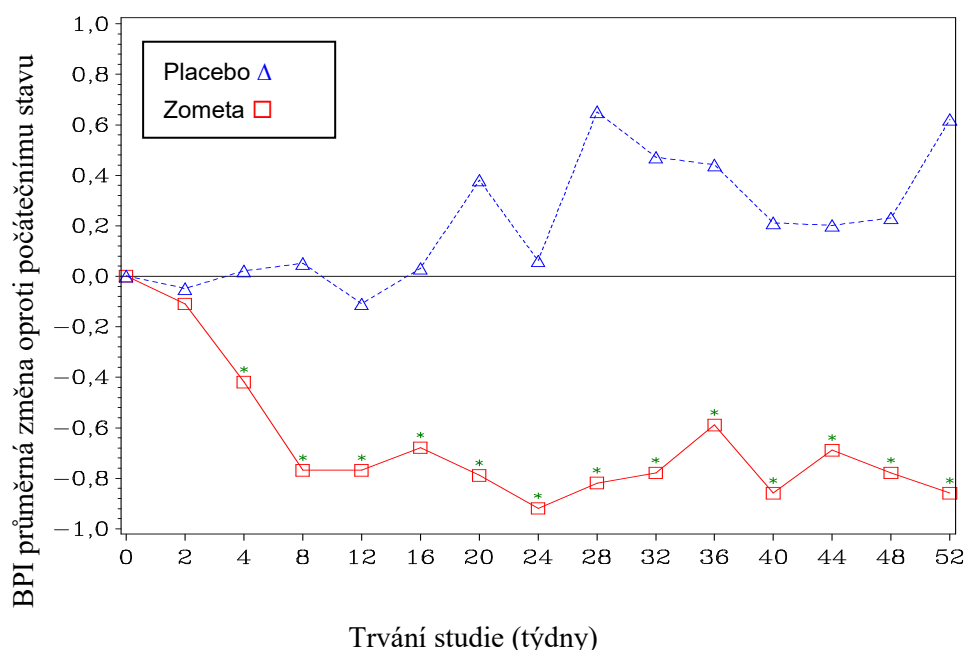
NA Nebylo aplikovatelné

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

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

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

**Obrázek 1 Průměrná změna oproti počátečnímu stavu (hodnocena dle BPI). Statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny (\* $p<0,05$ ) pro srovnání mezi léčbami (4 mg kyselina zoledronová vs. placebo)**



Studie CZOL446EUS122/SWOG

Primárním cílem této observační studie bylo odhadnout kumulativní výskyt osteonekrózy čelisti (OČ) za 3 roky u pacientů s nádorovým onemocněním s kostními metastázami, kteří dostávali kyselinu zoledronovou. Léčba inhibitory osteoklastů, jiná protinádorová léčba a péče o zuby probíhaly dle klinické indikace tak, aby bylo zajištěno, že léčebný přístup bude co možná nejlépe reprezentovat běžnou lékařskou péči. Před zahájením léčby bylo doporučeno provést základní zubní vyšetření, které však nebylo povinné.

Mezi 3 491 hodnocenými pacienty bylo potvrzeno 87 případů OČ. Celkový odhadovaný kumulativní výskyt potvrzené OČ za 3 roky byl 2,8 % (95% CI: 2,3-3,5 %). Míra výskytu byla 0,8 % v prvním roce a 2,0 % v druhém roce. Míra výskytu potvrzené OČ za 3 roky byla vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem (4,3 %) a nižší u pacientů s karcinomem prsu (2,4 %). Počet případů potvrzené OČ byl statisticky významně vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem ( $p=0,03$ ) ve srovnání se skupinou pacientů s jinými nádorovými onemocněními.

#### Výsledky klinického hodnocení léčby TIH

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

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

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

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

\* $p$ -hodnota značí statistickou významnost proti pamidronátu.

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

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

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

#### Pediatrická populace

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

Účinky intravenózně podávané kyseliny zoledronové v léčbě těžké formy osteogenesis imperfecta (typ I, III a IV) u pediatrických pacientů (věk 1 až 17 let) byly srovnány s intravenózně podávaným pamidronátem v jedné mezinárodní, multicentrické, randomizované, otevřené studii se 74 pacienty v rameni s kyselinou zoledronovou a 76 pacienty v rameni s pamidronátem. Doba léčby ve studii byla 12 měsíců, léčbě předcházelo 4-9 týdnů období screeningu, během kterých byla po dobu nejméně 2 týdnů podávána suplementace vitamínu D a kalcia. V klinické studii byli pacienti ve věku 1 až méně



než 3 roky léčení dávkou 0,025 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,35 mg) každé 3 měsíce a pacienti ve věku 3-17 let byli léčení dávkou 0,05 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,83 mg) každé 3 měsíce. Studie byla prodloužena za účelem vyhodnocení dlouhodobé celkové a renální bezpečnosti podávání kyseliny zoledronové jednou nebo dvakrát ročně v průběhu 12 měsíců prodloužené léčby u dětí, které dokončily 1 rok léčby kyselinou zoledronovou nebo pamidronátem v základní studii.

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

Nežádoucí účinky sledované u této populace byly podobné účinkům dříve zjištěným u dospělých pacientů s pokročilými malignitami ovlivňujícími kosti (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky řazené podle četností jsou uvedené v Tabulce 6. Je použita následující konvenční klasifikace: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 6 Nežádoucí účinky sledované u pediatrických pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta<sup>1</sup>**

<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté:	Bolesti hlavy
<b>Srdeční poruchy</b>	Časté:	Tachykardie
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Časté:	Nazofaryngitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté: Časté:	Zvracení, nauzea Bolesti žaludku
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Časté:	Bolestivost končetin, artralgie, bolesti svalů a kostí
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté: Časté:	Pyrexie, únava Reakce akutní fáze, bolest
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté: Časté:	Hypokalcemie Hypofosfatemie

<sup>1</sup> Nežádoucí účinky s četností  $< 5\%$  byly zhodnoceny z medicínského hlediska a bylo prokázáno, že tyto případy odpovídají stanovenému bezpečnostnímu profilu Zomety (viz bod 4.8).

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearance kreatininu, ledvinová clearance reprezentuje  $75 \pm 33$  % clearance kreatininu, jejíž průměr byl u 64 studovaných pacientů s nádorovým onemocněním  $84 \pm 29$  ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). Populační analýza ukázala, že u pacientů s clearance kreatininu 20 ml/min (závažné poškození ledvin), nebo 50 ml/min (středně závažné poškození) je možné odhadnout, že clearance kyseliny zoledronové by byla 37 %, nebo 72 % z kreatininové clearance pacientů 84 ml/min. U pacientů se závažným postižením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je dostupné jen omezené množství údajů.

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

### Zvláštní populace

#### Pediatričtí pacienti

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

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Akutní toxicita

Nejvyšší jednorázová intravenózní dávka, kdy nedošlo k žádnému úmrtí zvířat, byla pro myši 10 mg/kg a u potkanů 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti.

#### Subchronická a chronická toxicita

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

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

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

#### Reprodukční toxicita

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

#### Mutagenita a kancerogenní účinek

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol  
Dihydrát natrium-citrátu  
Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

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

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s infuzními roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné dvojmocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok, a měla by být podávána jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Po naředění: Z mikrobiologického hlediska má být naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba uchovávání a podmínky před použitím v plné zodpovědnosti uživatele. Doba uchovávání by neměla být delší než 24 hodiny při teplotě 2 °C – 8 °C. Chlazený roztok musí být před podáním temperován na pokojovou teplotu.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto infuzního roztoku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička: 5 ml umělohmotná injekční lahvička z čirého, bezbarvého kopolymeru cykloolefinu s fluoropolymerem, uzavřená bromobutylovou gumovou zátkou a aluminiovým pertlem s plastickým flip-off odtrhávacím víčkem.

Jednotkové balení obsahuje 1 nebo 4 injekční lahvičky.

Vícečetné balení obsahuje 10 (10 balení x 1) injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před aplikací musí být 5,0 ml koncentrátu z jedné injekční lahvičky nebo obsah koncentrátu odebraný dle potřeby dále naředěn ve 100 ml roztoku, který neobsahuje kalcium (0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy).

Další informace o nakládání se Zometou zahrnující instrukce o přípravě redukovaných dávek jsou uvedeny v sekci 4.2.

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

Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic.

Zdravotnickým pracovníkům se důrazně doporučuje, aby nelikvidovali nevyužitou Zometu v lokálním odpadovém systému.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/01/176/004-006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. března 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 20. března 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahev obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý a bezbarvý roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

- Prevence kostních příhod (patologických zlomenin, kompresivních zlomenin obratlů, radiační nebo chirurgická léčba kostí nebo nádorem indukovaná hyperkalcemie) u dospělých pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihující kosti.
- Léčba dospělých pacientů s hyperkalcemií vyvolanou nádorovým onemocněním (TIH).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Zometa musí být předepisována a podávána pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s intravenózním podáváním bisfosfonátů. Pacientům léčeným přípravkem Zometa má být k dispozici příbalová informace a patientská informační karta.

#### Dávkování

#### Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihující kosti

##### *Dospělí a starší lidé*

Doporučená dávka k prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihující kosti je 4 mg kyseliny zoledronové každé 3 až 4 týdny.

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

Při rozhodování, zda léčit pacienty s kostními metastázami za účelem prevence kostních příhod je nutno vzít v úvahu, že se účinky léčby projeví za 2-3 měsíce.

#### Léčba TIH

##### *Dospělí a starší lidé*

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

### Poškození ledvin

#### TIH:

U pacientů s TIH trpících současně závažným zhoršením funkce ledvin se může o léčbě Zometou uvažovat až po zhodnocení rizika a přínosu léčby. Pacienti s hladinou kreatininu v séru > 400 μmol/l nebo > 4,5 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni. U pacientů s TIH se sérovým kreatininem < 400 μmol/l nebo < 4,5 mg/dl není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

#### Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihující kosti:

U pacientů s mnohočetným myelomem nebo metastázami solidních nádorů do kostí musí být při zahájení léčby Zometou stanoven sérový kreatinin a clearance kreatininu (CLCr). CLCr se vypočte ze sérového kreatininu pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce. Zometa se nedoporučuje podávat pacientům, kteří již před zahájením léčby mají závažné poškození funkce ledvin, které je u této populace definováno jako CLCr < 30 ml/min. Pacienti s hladinou kreatininu v séru > 265 μmol/l nebo > 3,0 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni.

Pacientům s normální funkcí ledvin (definovaná jako CLCr > 60 ml/min) může být kyselina zoledronová 4 mg/100 ml infuzní roztok podávána přímo bez další přípravy. U pacientů s kostními metastázami a s mírným nebo středním postižením funkce ledvin před zahájením léčby, které bylo pro tuto skupinu pacientů definováno jako CLCr 30–60 ml/min, se doporučuje snížení dávek Zometry (viz bod 4.4):

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

\* Dávky byly vypočteny z předpokládané AUC 0,66 (mg·hod/l) (CLCr = 75 ml/min). Při podávání snížených dávek pacientům se zhoršenou funkcí ledvin je možné očekávat dosažení stejných AUC, jaké byly pozorovány u pacientů s clearance kreatininu 75 ml/min.

Po zahájení léčby musí být stanovován sérový kreatinin před podáním každé dávky Zometry a při zhoršení renálních funkcí musí být léčba přerušena. V klinických studiích bylo zhoršení funkcí ledvin definováno následovně:

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

V klinických studiích bylo podávání Zometry znovu zahájeno pouze tehdy, pokud se hodnota kreatininu vrátila do rozmezí 10 % od výchozí hodnoty (viz bod 4.4). Léčba Zometou by měla být obnovena stejnou dávkou, která byla podávána před přerušením.

#### Pediatrická populace

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

#### Způsob podání

Intravenózní podání.

Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok by měla být podávána jako jednorázová intravenózní infuze po dobu alespoň 15 minut.

U pacientů s normální renální funkcí definovanou jako CLCr > 60 ml/min nesmí být kyselina zoledronová 4 mg/100 ml Zometa infuzní roztok dále ředěna.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené redukované dávky Zomety (viz bod “Dávkování” výše a bod 4.4).

K přípravě redukovaných dávek pro pacienty s výchozím stavem  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min použijte tabulku 1 uvedenou níže. Odstraňte uvedený objem roztoku Zomety z lahve a nahradte jej stejným objemem sterilního 9 mg/ml (0,9%) injekčního roztoku chloridu sodného nebo 5% injekčního roztoku glukózy.

**Tabulka 1 Příprava redukovaných dávek přípravku Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok**

Výchozí stav clearance kreatininu (ml/min)	Odstraňte následující množství přípravku Zometa infuzní roztok (ml)	Nahradte následujícím objemem sterilního 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného nebo 5% injekčního roztoku glukózy (ml)	Stanovená dávka (mg kyseliny zoledronové 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 infuzní roztok nesmí být mísen s jinými infuzními roztoky a musí být podávána odděleně jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Před a po podání Zomety musí být pacienti dobře hydratováni.

### 4.3 Kontraindikace

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

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Obecná

Před podáním Zomety musí být posouzen stav hydratace pacientů, a v případě potřeby musí být hydratace adekvátně upravena.

U pacientů s rizikem srdečního selhání je nutné zabránit nadměrnému přívodu tekutin.

Po zahájení terapie Zometou musí být pečlivě sledovány standardní metabolické parametry související s hyperkalcemií, jako jsou sérové hladiny kalcia, fosfátu a magnesia. Pacienti s neléčenou hyperkalcemií mají obvykle do jisté míry poškozenou funkci ledvin, proto je nutné uvažovat o pečlivém sledování ledvinných funkcí.

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

#### Ledvinná nedostatečnost

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

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



Léčba Zometou byla spojena s hlášením poruch funkce ledvin. Mezi faktory, které mohou zvyšovat riziko zhoršení ledvinných funkcí patří dehydratace a již existující poškození funkce ledvin, opakované cykly podávání Zometry nebo jiných bisfosfonátů stejně jako jiných nefrotoxických léčivých přípravků. Přestože je toto riziko sníženo při podávání kyseliny zoledronové v dávce 4 mg po dobu delší než 15 minut, může se poškození ledvin přesto vyskytnout. Bylo hlášeno zhoršení ledvinných funkcí a progresse do ledvinného selhání s nutností dialýzy u pacientů po úvodní nebo jednorázové dávce 4 mg kyseliny zoledronové. Zvýšení kreatininu v séru se může u některých pacientů vyskytnout po opakovaném podání Zometry v dávkách, doporučených k prevenci kostních příhod, i když méně často.

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

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

#### Jaterní nedostatečnost

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

#### Osteonekróza

##### Osteonekróza čelisti

U pacientů používajících přípravky Zometa byly v klinických studiích méně často hlášeny případy osteonekrózy čelisti (OČ). Zkušenosti po uvedení přípravku na trh a dostupná literatura naznačují různou frekvenci hlášení osteonekrózy čelisti v závislosti na typu nádoru (pokročilý karcinom prsu, mnohočetný myelom). V jedné studii se ukázalo, že výskyt osteonekrózy čelisti byl vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem v porovnání s ostatními nádory (viz bod 5.1).

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

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

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

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby během léčby přípravkem Zometa udržovali dobrou ústní hygienu, absolvovali rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásili jakékoli příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy nebo výtok. Během léčby mají být invazivní stomatologické procedury prováděny pouze po pečlivém vyhodnocení a při nastávajícím podávání kyseliny zoledronové mají být vyloučena. U pacientů, kde se osteonekróza čelisti vyvine během

bisfosfonátové léčby, může stomatologický výkon zhoršit stav. Neexistují data, která by dokládala, že vysazení bisfosfonátové léčby snižuje u pacientů vyžadujících stomatologický výkon riziko osteonekrózy čelisti.

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

#### Osteonekróza lokalizovaná v jiných částech těla

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

Navíc došlo ke sporadickým hlášením osteonekrózy jiných částí skeletu, zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti, hlášených převážně u dospělých pacientů s nádorem léčených přípravkem Zometa.

#### Bolesti pohybového systému

Z postmarketingových zkušeností byly hlášeny silné bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů občas zneschopňující pacienty užívající Zometu. Nicméně tato hlášení byla řídká. Doba do počátku nástupu projevů nežádoucích účinků od zahájení léčby je rozličná, od jednoho dne až po několik měsíců. Jakmile byla léčba přerušena, pacientům se od příznaků ulevilo. Podskupina pacientů zaznamenala opětovný návrat symptomů poté, co byla znovu léčena Zometou nebo jiným bisfosfonátem.

#### Atypické zlomeniny femuru

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

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

#### Hypokalcémie

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

## Zometa obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud je však pro ředění přípravku Zometa před jeho podáním použit roztok obyčejné soli (0,9% roztok chloridu sodného), potom by byla dávka přijatého sodíku vyšší.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V klinických studiích byla Zometa podávána souběžně s běžně používanými protinádorovými léky, diuretiky, antibiotiky a analgetiky, aniž by byl pozorován výskyt klinicky zřejmých interakcí. Při studiu *in vitro* (viz bod 5.2) nebyla patrná vazba zoledronové kyseliny na plazmatické bílkoviny, ani nebyla zjištěna inhibice lidských P450 enzymů, ale žádná klinická studie interakcí nebyla provedena.

Při souběžné aplikaci bisfosfonátů s aminoglykosidy, kalcitoninem nebo kličkovými (loop) diuretiky se doporučuje zvláštní opatrnost, protože může dojít k aditivnímu účinku těchto léků, s následným snížením hladiny kalcia v séru na delší dobu, než je požadováno (viz bod 4.4).

Opatrnost je také nutná, pokud je Zometa indikována společně s jinými potenciálně nefrotoxickými léčivými přípravky. Je také nutné věnovat zvýšenou pozornost možnému vývoji hypomagnesemie během léčby.

U pacientů s mnohočetným myelomem může být zvýšené riziko poškození ledvin, pokud je Zometa podávána v kombinaci s thalidomidem.

Opatrnost je nutná, pokud je Zometa podávána s antiangiogenními léčivými přípravky, protože u pacientů léčených současně těmito léčivými přípravky byl hlášen zvýšený výskyt osteonekrózy čelisti.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie provedené s kyselinou zoledronovou na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Zometa by neměla být během těhotenství podávána. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění.

### Kojení

Není známo, zda je kyselina zoledronová vylučována do mateřského mléka. Zometa je kontraindikována u kojících matek (viz bod 4.3).

### Fertilita

Potenciální nežádoucí účinky kyseliny zoledronové na fertilitu v parentální a F1 generaci byly hodnoceny u potkanů. Došlo k výrazným farmakologickým účinkům, které je možné považovat za součást inhibice metabolisme vápníku v kostech, což se projevilo peripartální hypokalcemií (skupinovým účinkem bisfosfonátů), dystocií a časným ukončením studie. Z tohoto důvodu nemohl být určen konečný vliv kyseliny zoledronové na fertilitu lidí.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Přehled bezpečnostního profilu

Během tří dnů po podání Zometry byly často hlášeny reakce akutní fáze s příznaky zahrnujícími bolest kostí, horečku, únavu, artralgiu, myalgiu, ztuhlost a artritidu s následnými otoky kloubů; tyto příznaky obvykle ustupují během několika dní (viz popis vybraných nežádoucích účinků).

Následují významná identifikovaná rizika Zometry ve schválených indikacích: Porucha funkce ledvin, osteonekróza čelisti, reakce akutní fáze, hypokalcémie, fibrilace síní, anafylaxe, intersticiální onemocnění plic. Frekvence pro každé z těchto identifikovaných rizik jsou uvedeny v Tabulce 2.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky, uvedené níže v tabulce 2, byly získány z klinických studií a postmarketingového sledování převážně při dlouhodobé léčbě 4 mg kyseliny zoledronové:

### **Tabulka 2**

Podle frekvence výskytu byly nežádoucí účinky řazeny od nejčastěji se vyskytujících, pomocí následující konvence: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b><i>Poruchy krve a lymfatického systému</i></b>	Časté: Méně časté: Vzácné:	Anemie Trombocytopenie, leukopenie Pancytopenie
<b><i>Poruchy imunitního systému</i></b>	Méně časté: Vzácné:	Hypersenzitivní reakce Angioneurotický edém
<b><i>Psychiatrické poruchy</i></b>	Méně časté: Vzácné:	Úzkost, poruchy spánku Zmatenost
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	Časté: Méně časté: Velmi vzácné:	Bolesti hlavy Závratě, parestezie, dysgeuzie, hypoestezie, hyperestezie, tremor, ospalost Křeče, hypoestézie a tetanie (v důsledku hypokalcémie)
<b><i>Poruchy oka</i></b>	Časté: Méně časté: Vzácné: Velmi vzácné:	Konjunktivitida Neostré vidění, skleritida a zánět očnice Uveitida Episkleritida
<b><i>Srdeční poruchy</i></b>	Méně časté: Vzácné:	Hypertenze, hypotenze, fibrilace síní, hypotenze vedoucí k synkopě nebo kolapsu Bradykardie, srdeční arytmie (v důsledku hypokalcémie)
<b><i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i></b>	Méně časté: Vzácné:	Dušnost, kašel, bronchokonstrikce Intersticiální onemocnění plic
<b><i>Gastrointestinální poruchy</i></b>	Časté: Méně časté:	Nevolnost, zvracení, snížená chuť k jídlu Průjem, zácpa, bolesti břicha, dyspepsie,

		stomatitida, sucho v ústech
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Méně časté:	Svědění, vyrážka (včetně erytematózní a makulární vyrážky), zvýšené pocení
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	Časté:	Bolestivost kostí, svalů a kloubů, generalizovaná bolest
	Méně časté:	Svalové křeče, osteonekróza čelisti
	Velmi vzácné:	Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) a jiných částí skeletu zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Časté:	Zhoršení ledvinných funkcí
	Méně časté:	Akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie
	Vzácné:	Získaný Fanconioho syndrom
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Časté:	Horečka, chřipce podobné příznaky (včetně únavy, třesavky, malátnosti a návalů horka)
	Méně časté:	Astenie, periferní otoky, reakce v místě vpichu (včetně bolesti, podráždění, otoku, ztuhnutí), bolestivost na hrudi, zvýšení tělesné hmotnosti, anafylaktická reakce/šok, kopřivka
	Vzácné:	Artritida a otoky kloubů jako příznak reakce akutní fáze
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté:	Hypofosfatemie
	Časté:	Zvýšení kreatininu a urey v krvi, hypokalcemie
	Méně časté:	Hypomagnesemie, hypokalemie
	Vzácné:	Hyperkalemie, hypernatremie

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Porucha funkce ledvin

Léčba přípravkem Zometa byla spojena s hlášením renální dysfunkce. V poolované analýze bezpečnostních dat získaných v registračních studiích Zomety podávané k předcházení kostních příhod u dospělých pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihující kosti byly četnosti poruch nežádoucích účinků spojených s poruchou funkce ledvin vzniklé v možné souvislosti s podáváním přípravku Zometa (nežádoucí reakce) následující: mnohočetný myelom (3,2%), karcinom prostaty (3,1%), karcinom prsu (4,3%), karcinom plic a další solidní nádory (3,2%). Faktory, které mohou zvýšit potenciál ke zhoršení funkce ledvin zahrnují dehydrataci, již existující poškození ledvin, mnohočetné cykly Zomety nebo jiných bisfosfonátů, stejně jako souběžné užívání nefrotoxických léčivých přípravků nebo použití kratší doby infuze, než je doporučeno. Zhoršení funkce ledvin, progresse k renálnímu selhání a dialýze byly hlášeny u pacientů po počáteční dávce nebo jednotlivé dávce 4 mg kyseliny zoledronové (viz bod 4.4).

##### Osteonekróza čelisti

Případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených léčivými přípravky inhibujícími kostní resorpci, jako je Zometa (viz bod 4.4). Mnoho těchto pacientů také dostávalo chemoterapii a kortikosteroidy a mělo příznaky lokální infekce včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala pacientů s rakovinou po extrakci zubu nebo jiném stomatochirurgickém výkonu.

##### Fibrilace síní

V jedné 3leté, randomizované, dvojité zaslepené kontrolované studii, která hodnotila účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové 5 mg podávané jednou ročně oproti placebo při léčbě

postmenopauzální osteoporózy (PMO), byl celkový výskyt fibrilace síni 2,5 % (96 z 3862) u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 1,9 % (75 z 3852) u pacientů s placebem. Poměr vážných případů fibrilace síni byl 1,3 % (51 z 3862) u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 0,6 % (22 z 3852) u pacientů užívajících placebo. Tento nežádoucí účinek pozorovaný ve studii nebyl zaznamenán v jiných studiích s kyselinou zoledronovou, včetně studií se Zometou (kyselina zoledronová) 4 mg podávanou každé 3-4 týdny onkologickým pacientům. Mechanismus původu zvýšeného výskytu fibrilace síni v této jediné klinické studii není známý.

#### Reakce akutní fáze

Tento nežádoucí účinek se skládá ze souboru příznaků, které zahrnují horečku, myalgii, bolest hlavy, bolest končetin, nauzeu, zvracení, průjem, artralgiu a artritidu s následnými otoky kloubů. Vyskytuje se ≤ 3 dny po infuzi Zometry a reakce je také známá pod názvy “flu-like syndrom” (syndrom podobný chřipce) nebo “post-dose” syndrom (příznaky po podání dávky).

#### Atypické zlomeniny femuru

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (frekvence vzácná): Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

#### Nežádoucí účinky spojené s hypokalcémií

Hypokalcémie je důležitým známým rizikem podání Zometry ve schválených indikacích. Na základě hodnocení případů z klinických studií a případů po uvedení na trh existují dostatečné důkazy pro podporu souvislosti mezi léčbou Zometou, hlášenými případy hypokalcémie a následným výskytem srdeční arytmie. Dále existují důkazy o souvislosti mezi hypokalcémií a následnými neurologickými nežádoucími účinky hlášenými v těchto případech, které zahrnují křeče, hypoestézii a tetanii (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Klinické zkušenosti s akutním předávkováním Zometou jsou omezené. Bylo hlášeno chybné podávání kyseliny zoledronové v dávkách až do 48 mg. Pacienti, kteří dostávali vyšší dávky, než je dávka doporučená (viz bod 4.2), musí být pečlivě sledováni, protože bylo pozorováno poškození renálních funkcí (včetně renálního selhání) a odchylky v hladinách sérových koncentrací elektrolytů (včetně vápníku, fosforu a hořčíku). V případě hypokalcemie se dle klinické indikace může podat infuze kalcium-glukonátu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabulka 3 Výsledky účinnosti (pacienti s karcinomem prostaty a hormonální léčbou)**

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

\* Zahrnuje vertebální i nevertebální zlomeniny

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

NR Nebylo dosaženo

NA není aplikovatelné

**Tabulka 4 Výsledky účinnosti (solidní nádory jiné než nádory prsu a prostaty)**

	Jakékoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiační léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procento pacientů s SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-hodnota	0,039		0,064		0,173	
Median SRE (dny)	236	155	NR	NR	424	307
p-hodnota	0,009		0,020		0,079	
Míra postižení kostí	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-hodnota	0,012		0,066		0,099	
Snížení rizika mnohočetných příhod ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-hodnota	0,003		NA		NA	

\* Zahrnuje vertebální i nevertebální zlomeniny

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

NR Nebylo dosaženo

NA Nebylo aplikovatelné

V randomizované dvojité zaslepené studii fáze III, byla srovnávána kyselina zoledronová 4 mg nebo 90 mg pamidronátu při podávání každý 3. až 4. týden pacientům s mnohočetným myelomem nebo karcinomem prsu s nejméně jednou kostní lézí. Výsledky ukázaly, že kyselina zoledronová 4 mg měla v prevenci SREs srovnatelnou účinnost jako 90 mg pamidronátu. Analýza mnohočetných příhod odhalila významné snížení rizika u pacientů léčených kyselinou zoledronovou 4 mg o 16 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali pamidronát. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5.

**Tabulka 5 Výsledky účinnosti (pacienti s nádorem prsu a mnohočetným myelomem)**

	Jakákoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiační léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procento pacientů s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-hodnota	0,198		0,653		0,037	
Median SRE (dny)	376	356	NR	714	NR	NR
p-hodnota	0,151		0,672		0,026	
Míra postižení kostí	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-hodnota	0,084		0,614		0,015	
Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-hodnota	0,030		NA		NA	

\* Zahrnuje vertebální i nevertebální zlomeniny

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

NR Nebylo dosaženo



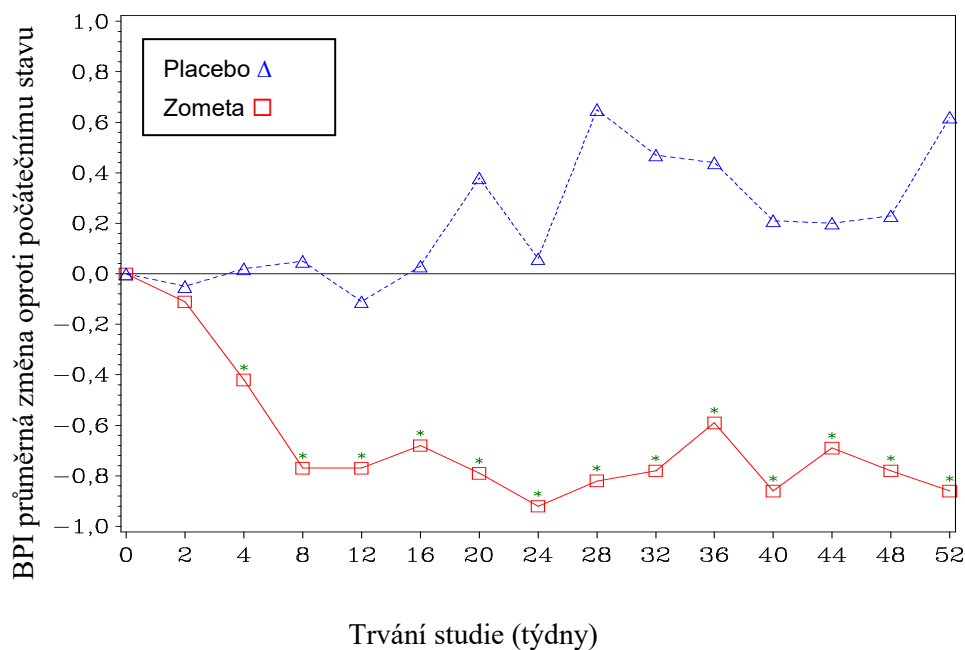
NA Nebylo aplikovatelné

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

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

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

**Obrázek 1 Průměrná změna oproti počátečnímu stavu (hodnocena dle BPI). Statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny (\* $p<0,05$ ) pro srovnání mezi léčbami (4 mg kyselina zoledronová vs. placebo)**



Primárním cílem této observační studie bylo odhadnout kumulativní výskyt osteonekrózy čelisti (OČ) za 3 roky u pacientů s nádorovým onemocněním s kostními metastázami, kteří dostávali kyselinu zoledronovou. Léčba inhibitory osteoklastů, jiná protinádorová léčba a péče o zuby probíhaly dle klinické indikace tak, aby bylo zajištěno, že léčebný přístup bude co možná nejlépe reprezentovat běžnou lékařskou péči. Před zahájením léčby bylo doporučeno provést základní zubní vyšetření, které však nebylo povinné.

Mezi 3 491 hodnocenými pacienty bylo potvrzeno 87 případů OČ. Celkový odhadovaný kumulativní výskyt potvrzené OČ za 3 roky byl 2,8 % (95% CI: 2,3-3,5 %). Míra výskytu byla 0,8 % v prvním roce a 2,0 % v druhém roce. Míra výskytu potvrzené OČ za 3 roky byla vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem (4,3 %) a nižší u pacientů s karcinomem prsu (2,4 %). Počet případů potvrzené OČ byl statisticky významně vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem ( $p=0,03$ ) ve srovnání se skupinou pacientů s jinými nádorovými onemocněními.

### Výsledky klinického hodnocení léčby TIH

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

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

**Tabulka 6 Procento kompletních odpovědí ve dnech v kombinovaných TIH studiích**

	Den 4	Den 7	Den 10
Kyselina zoledronová 4 mg (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Kyselina zoledronová 8 mg (N=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronát 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
*p-hodnota značí statistickou významnost proti pamidronátu.			

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

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

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

## Pediatrická populace

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

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

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

Nežádoucí účinky sledované u této populace byly podobné účinkům dříve zjištěným u dospělých pacientů s pokročilými malignitami ovlivňujícími kosti (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky řazené podle četností jsou uvedené v Tabulce 7. Je použita následující konvenční klasifikace: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 7 Nežádoucí účinky sledované u pediatrických pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta<sup>1</sup>**

<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté:	Bolesti hlavy
<b>Srdeční poruchy</b>	Časté:	Tachykardie
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Časté:	Nazofaryngitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté: Časté:	Zvracení, nauzea Bolesti žaludku
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	Časté:	Bolestivost končetin, artralgie, bolesti svalů a kostí
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté: Časté:	Pyrexie, únava Reakce akutní fáze, bolest
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté: Časté:	Hypokalcemie Hypofosfatemie

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearance kreatininu, ledvinová clearance reprezentuje  $75 \pm 33$  % clearance kreatininu, jejíž průměr byl u 64 studovaných pacientů s nádorovým onemocněním  $84 \pm 29$  ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). Populační analýza ukázala, že u pacientů s clearance kreatininu 20 ml/min (závažné poškození ledvin), nebo 50 ml/min (středně závažné poškození) je možné odhadnout, že clearance kyseliny zoledronové by byla 37 %, nebo 72 % z kreatininové clearance pacientů 84 ml/min. U pacientů se závažným postižením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je dostupné jen omezené množství údajů.

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

### Zvláštní populace

#### Pediatrickí pacienti

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Akutní toxicita

Nejvyšší jednorázová intravenózní dávka, kdy nedošlo k žádnému úmrtí zvířat, byla pro myši 10 mg/kg a u potkanů 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti.

### Subchronická a chronická toxicita

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

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

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

## Reprodukční toxicita

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

## Mutagenita a kancerogenní účinek

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol  
Dihydrát natrium-citrátu  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí přijít do kontaktu s žádnými infuzními roztoky obsahujícími kalcium a nesmí být mísen nebo podáván intravenózně s jiným léčivým přípravkem ve společné infuzní lince.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená lahev: 3 roky.

Po prvním otevření: Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba uchovávání a podmínky před použitím v plné zodpovědnosti uživatele. Doba uchovávání by neměla být delší než 24 hodiny při teplotě 2 °C – 8 °C. Chlazený roztok musí být před podáním temperován na pokojovou teplotu.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

100 ml roztoku v průhledné, bezbarvé, plastové (cycloolefin copolymer) lahvi uzavřené zátkou z bromobutylové pryže pokrytou fluorokarbonovým polymerem a hliníkovou korunkou s odklápěcí komponentou z polypropylenu.

Jednotkové balení obsahuje 1 lahev.

Vícečetné balení obsahuje 4 (4x 1) nebo 5 (5x 1) lahví.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Další informace o nakládání se Zometou zahrnující instrukce o přípravě redukovaných dávek při použití lahví Zometry připravených k použití jsou uvedeny v sekci 4.2.

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

Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic.

Zdravotnickým pracovníkům se důrazně doporučuje, aby nelikvidovali nevyužitou Zometu v lokálním odpadovém systému.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/01/176/007-9

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. března 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 20. března 2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Nebo

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit implemetaci patientské informační karty pojednávající o osteonekróze čelisti.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO BALENÍ 1 INJEKČNÍ LAHVIČKY A 1 AMPULKY (VČETNĚ „BLUE BOX“)**

**SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO BALENÍ 4 INJEKČNÍCH LAHVIČEK A 4 AMPULEK (VČETNĚ „BLUE BOX“)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok  
acidum zoledronicum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje mannitol a dihydrát natrium-citrátu.  
Ampulka obsahuje vodu pro injekci jako rozpouštědlo.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička 4 mg  
Jedna ampulka s rozpouštědlem 5 ml  
Čtyři injekční lahvičky 4 mg  
Čtyři ampulky s rozpouštědlem 5 ml

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Použijte okamžitě po rekonstituci a rozředění.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/176/001 1 injekční lahvička a 1 ampulka  
EU/1/01/176/002 4 injekční lahvičky a 4 ampulky

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Zde otevřete

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**SKLÁDACÍ KRABIČKA PRO 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU A 1 AMPULKU JAKO VNITŘNÍ OBAL (BEZ „BLUE BOX“)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok  
acidum zoledronicum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje mannitol a dihydrát natrium-citrátu.  
Ampulka s rozpouštědlem obsahuje vodu pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička 4 mg  
Jedna ampulka s rozpouštědlem 5 ml  
Složka vícečetného balení sestává z deseti balení, každé obsahuje jednu injekční lahvičku a jednu ampulku

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte okamžitě po rekonstituci a rozředění.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/176/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Zde otevřete

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VÍCEČETNÉM BALENÍ ZABALENÉHO VE FOLII (VČETNĚ „BLUE BOX“)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok  
acidum zoledronicum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje mannitol a dihydrát natrium-citrátu.  
Ampulka s rozpouštědlem obsahuje vodu pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok

Vícečetné balení se skládá z deseti balení, každé obsahuje jednu injekční lahvičku a ampulku s 5 ml rozpouštědla.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte okamžitě po rekonstituci a rozředění.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/176/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zometa 4 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok  
acidum zoledronicum  
Pouze k intravenóznímu podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

Rekonstituovaný roztok je stabilní 24 hodin při 2°C – 8°C

Logo držitele rozhodnutí o registraci

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA AMPULCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Zometu  
Voda na injekci 5 ml

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Použijte celý obsah.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO BALENÍ 1 INJEKČNÍ LAHVIČKY (VČETNĚ „BLUE BOX“)  
SKLÁDACÍ KRABÍČKA PRO BALENÍ 4 INJEKČNÍCH LAHVIČEK (VČETNĚ „BLUE  
BOX“)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok  
acidum zoledronicum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Také obsahuje mannitol, dihydrát natrium-citrátu, vodu pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 ml koncentráту pro infuzní roztok  
Čtyři injekční lahvičky s 5 ml koncentráту pro infuzní roztok

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Pouze k intravenóznímu podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte okamžitě po rozředění.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/176/004 1 injekční lahvička  
EU/1/01/176/005 4 injekční lahvičky

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Zde otevřete

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### SKLÁDACÍ KRABIČKA PRO BALENÍ 1 INJEKČNÍ LAHVIČKY (BEZ „BLUE BOX“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok  
acidum zoledronicum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje mannitol, dihydrát natrium-citrátu a vodu pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

Jedna lahvička obsahuje 5 ml koncentráту pro infuzní roztok  
Složka vícečetného balení sestává z deseti balení, každé obsahuje jednu injekční lahvičku

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte okamžitě po rozředění.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/176/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Zde otevřete

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VÍCEČETNÉM BALENÍ ZABALENÉHO VE FOLII (VČETNĚ „BLUE BOX“)

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok  
acidum zoledronicum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje mannitol, dihydrát natrium-citrátu a vodu pro injekci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátu pro infuzní roztok.  
Vícečetné balení sestává z deseti balení, každé obsahuje jednu injekční lahvičku.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte okamžitě po rozředění.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/176/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zometa 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok  
acidum zoledronicum  
Pouze k intravenóznímu podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

Logo držitele rozhodnutí o registraci

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### SKLÁDACÍ KRABIČKA - BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok  
acidum zoledronicum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahev obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje mannitol, dihydrát natrium-citrátu a vodu pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 lahev, 100 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte okamžité po prvním otevření.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/176/007      1 lahev

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK NA LAHVI****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok  
acidum zoledronicum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

1 lahev obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Také obsahuje mannitol, dihydrát natrium-citrátu a vodu pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Infuzní roztok

100 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Pouze k jednorázovému použití.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/176/007	1 lahev
EU/1/01/176/008	Vícečetné balení (4x1 lahev)
EU/1/01/176/009	Vícečetné balení (5x1 lahev)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### SKLÁDACÍ KRABIČKA – VNĚJŠÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (S BLUE BOXEM)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok  
acidum zoledronicum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahev obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje mannitol, dihydrát natrium-citrátu a vodu pro injekce.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

Vícečetné balení složené ze 4 balení, jedno obsahuje 1 lahev.

Vícečetné balení složené z 5 balení, jedno obsahuje 1 lahev.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte okamžitě po prvním otevření.



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/176/008 Vícečetné balení (4x1 lahev)  
EU/1/01/176/009 Vícečetné balení (5x1 lahev)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### SKLÁDACÍ KRABIČKA – VNITŘNÍ OBAL VÍCEČETNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok  
acidum zoledronicum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahev obsahuje acidum zoledronicum 4 mg, což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje mannitol, dihydrát natrium-citrátu a vodu pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Infuzní roztok

100 ml

Součást vícečetného balení složeného ze 4 balení, každé obsahuje 1 lahev.

Součást vícečetného balení složeného z 5 balení, každé obsahuje 1 lahev.

Neprodává se samostatně.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte okamžitě po prvním podání.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/01/176/008	Vícečetné balení (4x1 lahev)
EU/1/01/176/009	Vícečetné balení (5x1 lahev)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Zometa 4 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok acidum zoledronicum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podáván, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zometa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zometa podávána
3. Jak se Zometa používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zometu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Zometa a k čemu se používá

Léčivou látkou obsaženou v Zometě je kyselina zoledronová, která patří do skupiny látek nazývaných bisfosfonáty. Kyselina zoledronová působí tak, že se sama naváže v kostech a zpomaluje rychlost přeměny kostí. Používá se:

- **K prevenci kostních komplikací**, například zlomenin u dospělých pacientů s kostními metastázami (rozsev nádoru z původního místa do kosti).
- **Ke snížení množství kalcia** v krvi u dospělých pacientů s příliš vysokou hladinou kalcia vyvolanou nádorovým onemocněním. Nádory mohou zrychlit normální přeměnu kostí takovým způsobem, že je uvolňování kalcia z kostí zvýšeno. Tento stav je známý jako hyperkalcemie vyvolaná nádorem (TIH).

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zometa podávána

Pečlivě dodržujte všechny instrukce, které Vám dal Váš lékař.

Lékař před zahájením léčby Zometou provede vyšetření krve a bude v pravidelných intervalech kontrolovat Vaši odpověď na léčbu.

#### Zometa Vám nesmí být podána:

- jestliže kojíte.
- jestliže jste alergický(á) na kyselinu zoledronovou, jiné bisfosfonáty (skupina látek, do které Zometa patří) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

#### Upozornění a opatření

##### Před podáním přípravku Zometa se poradte se svým lékařem:

- Jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **onemocněním ledvin**.
- Jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **bolestí, otokem nebo znecitlivěním** čelisti, a pocitem ztěžknutí čelisti nebo vikláním zubů. Před zahájením léčby přípravkem Zometa Vám může lékař doporučit, abyste absolvoval(a) stomatologické vyšetření.
- Jestliže proděláváte **ošetření zubů** nebo máte podstoupit zubní chirurgický výkon, řekněte svému zubnímu lékaři, že užíváte Zometu a informujte Vašeho lékaře o léčbě vašeho chrupu.

Během léčby přípravkem Zometa byste měl(a) dodržovat pečlivou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a podstoupit pravidelné zubní vyšetření.

Kontaktujte okamžitě svého lékaře a stomatologa, pokud se u Vás objeví jakékoli obtíže v ústní dutině nebo zubní potíže, jako je padání zubů, bolest nebo otoky, nebo nehojící se vřídky nebo výtok, protože může jít o příznaky stavu zvaného osteonekróza čelistí.

Pacienti, kteří podstupují chemoterapii a/nebo radioterapii, pacienti užívající kortikosteroidy, pacienti, kteří absolvovali zubní zákrok, kteří nepodstupují pravidelnou zubní péči, kteří mají potíže s dásněmi, kuřáci nebo pacienti, kteří byli dříve léčeni bisfosfonáty (užívanými k léčbě nebo prevenci kostních onemocnění) mohou mít vyšší riziko vzniku osteonekrózy čelistí.

U pacientů léčených Zometou byly hlášeny snížené hladiny vápníku v krvi (hypokalcémie), které někdy vedou ke svalovým křečím, suché kůži a pocitům pálení. Jako sekundární (druhotné) příznaky při závažné hypokalcémii byly hlášeny nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie), záchvaty, křeče a svalové záškuby (tetanie). V některých případech může být hypokalcémie život ohrožující. Pokud se některý z výše uvedených příznaků u Vás objeví, okamžitě informujte svého lékaře. Pokud jste před zahájením léčby trpěl(a) hypokalcémií, musí být hypokalcémie před podáním první dávky Zometry upravena. Bude vám podáváno přiměřené množství vápníku a vitamínu D.

#### **Pacienti ve věku 65 let a starší**

Zometa může být podávána lidem ve věku 65 let a starším. Nejsou žádné důkazy, které by doporučovaly jakákoli zvláštní opatření.

#### **Děti a dospívající**

Podávání Zometry dospívajícím a dětem do 18 let se nedoporučuje.

#### **Další léčivé přípravky a Zometa**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je zvláště důležité, abyste svému lékaři sdělil(a), zda užíváte:

- Aminoglykosidy (druh léků používaných k léčbě závažných infekcí), kalcitonin (druh léku používaný k léčbě postmenopauzální osteoporózy a hyperkalcémie), kličková (loop) diuretika (druh léku určený k léčbě vysokého krevního tlaku nebo edému) nebo jiné léky snižující hladinu vápníku, protože kombinace těchto léků s bisfosfonáty může být příčinou přílišného snížení hladiny kalcia v krvi.
- Thalidomid (lék užívaný k léčbě určitých typů rakoviny krve postihující kost) nebo jiné léky, které mohou poškodit ledviny.
- Aclastu (lék, který také obsahuje kyselinu zoledronovou a používá se k léčbě osteoporózy a jiných postižení kostí nerakovinného původu) nebo jiný bisfosfonát, protože kombinovaný účinek těchto léků užívaných současně se Zometou není známý.
- Antiangiogenní léčivé přípravky (používané k léčbě rakoviny), protože jejich kombinace se Zometou byla spojována se zvýšeným rizikem výskytu osteonekrózy čelisti (OČ).

#### **Těhotenství a kojení**

Zometa Vám nemá být podána, jestliže jste těhotná. Informujte svého lékaře o tom, že jste nebo si myslíte, že můžete být těhotná.

Zometa Vám nesmí být podána, jestliže kojíte.

Porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék, jestliže jste těhotná nebo kojíte.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Ve velmi vzácných případech byla s užitím Zometry hlášena otupělost a ospalost. Měl(a) byste být proto opatrný(á), když řídíte nebo obsluhujete stroje, anebo vykonáváte jiné činnosti vyžadující plnou pozornost.

### **Zometa obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud Váš lékař použije k nařazení přípravku Zometa roztok obyčejné soli, dávka přijatého sodíku bude větší.

### **3. Jak se Zometa používá**

- Zometa musí být podávána zdravotnickými pracovníky vyškolenými v podávání bisfosfonátů intravenózně, tj. nitrožilně.
- Lékař Vám doporučí vypít dostatečné množství vody před každou léčbou tak, aby bylo zabráněno dehydrataci.
- Pečlivě dodržujte všechny další instrukce, které Vám dal Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra.

### **Kolik Zometry se podává**

- Obvyklá jednotlivá dávka je 4 mg.
- Jestliže trpíte onemocněním ledvin, lékař Vám, podle závažnosti onemocnění ledvin, naordinuje nižší dávku.

### **Jak často se Zometa podává**

- Pokud jste léčen za účelem prevence kostních komplikací způsobených metastázami v kostech, bude Vám podávána jedna infuze Zometry každé tři až čtyři týdny.
- Pokud jste léčen za účelem snížení množství kalcia v krvi, bude Vám zpravidla podána jedna infuze Zometry.

### **Jak se Zometa podává**

- Zometa se podává formou kapací nitrožilní infuze, která musí trvat nejméně 15 minut a má být podávána jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Pacientům, jejichž krevní hladiny vápníku nejsou dost vysoké, budou navíc předepsány denní doplňkové dávky kalcia a vitamínu D.

### **Jestliže Vám bylo podáno více Zometry, než je doporučeno**

Pokud Vám byly podány vyšší dávky, než jsou doporučované, musíte být pečlivě sledován(a) Vaším lékařem. Důvodem jsou možné změny v hladinách sérových elektrolytů (např. abnormální hladiny vápníku, fosforu a hořčíku) a/nebo poruchy funkce ledvin, včetně těžkého poškození ledvin. Jestliže se hodnoty vápníku příliš sníží, může být vápník doplněn v infuzi.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nejčastější nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a po krátké době pravděpodobně vymizí.

**Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás projeví následující vážné nežádoucí účinky:**

#### **Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):**

- Vážné poškození ledvin (zjistí Váš lékař určitými specifickými krevními testy).
- Nízká hladina vápníku v krvi.

#### **Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 lidí):**

- Bolest v ústech, bolest zubů a/nebo čelisti, otoky nebo nehojící se vředy v ústech nebo na čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit těžké čelisti nebo vypadnutí zubu. Může jít o příznaky kostního poškození čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás projeví tyto příznaky během léčby přípravkem Zometa nebo po ukončení léčby, okamžitě to sdělte svému lékaři a zubnímu lékaři.

- Nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní) byl zjištěn u pacientů, kteří užívali kyselinu zoledronovou k léčbě postmenopauzální osteoporózy. V současné době není jasné, zda kyselina zoledronová tento nepravidelný srdeční rytmus způsobuje, ale pokud se u Vás tyto příznaky po užití kyseliny zoledronové projeví, měl/a byste okamžitě informovat svého lékaře.
- Závažné alergické reakce: dušnost, otoky zejména na obličeji a krku.

**Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):**

- Jako následek nízkých hodnot vápníku: nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie; sekundárně po hypokalcémii).
- Porucha funkce ledvin zvaná Fanconiho syndrom (určí lékař ze vzorku Vaší moči).

**Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí):**

- Jako následek nízkých hodnot vápníku: křeče, pocit necitlivosti a tetanie (sekundárně po hypokalcémii).
- Poradte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.
- Velmi vzácně se vyskytla osteonekróza postihující vyjma čelisti i jiné části těla, zejména kyčel nebo stehenní kost. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Zometa nebo po ukončení léčby objeví nová bolest, zhoršení bolesti či bolest a ztuhlost okamžitě to sdělte svému lékaři.

**Informujte svého lékaře, co nejdříve je to možné, o jakémkoliv z následujících nežádoucích účinků:**

**Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):**

- Nízká hladina fosfátů v krvi

**Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):**

- Bolest hlavy a chřipce podobné příznaky, jako je horečka, únava, slabost, ospalost, zimnice, bolesti kloubů a svalů. Ve většině případů není nutná specifická léčba a příznaky po krátkém čase mizí (několik hodin nebo dnů).
- Záživací potíže, jako je např. nevolnost, zvracení a ztráta chuti k jídlu.
- Zánět spojivek.
- Snížený počet červených krvinek (anemie).

**Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):**

- Reakce přecitlivělosti.
- Nízký krevní tlak.
- Bolestivost na hrudi.
- Reakce na kůži (zarudnutí a zduření) v místě infuze, vyrážka, svědění.
- Vysoký krevní tlak, dušnost, závrať, úzkost, poruchy spánku, třes, brnění nebo necitlivost horních nebo dolních končetin, průjem, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech.
- Nízký počet bílých krvinek a krevních destiček.
- Nízká hladina hořčíku a draslíku v krvi. Lékař provede nezbytná hodnocení.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.
- Zvýšené pocení.
- Ospalost.
- Rozmazané vidění, slzení očí, citlivost očí na světlo.
- Náhlý pocit chladu s mdlobou nebo skleslostí až kolaps.
- Obtíže při dýchání se sípotem nebo kašláním.
- Kopřivka.

**Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):**

- Zpomalený tlukot srdce.
- Zmatenost.
- Vzácně se mohou objevit neobvyklé zlomeniny stehenní kosti, zvláště u pacientů dlouhodobě



lčených pro osteoporózu (řídnutí kostí). Pokud se u Vás objeví bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, boku nebo třísla, kontaktujte svého lékaře, protože to mohou být časně příznaky možné zlomeniny stehenní kosti.

- Intersticiální onemocnění plic (zánět tkáně obklopující plicní sklípky).
- Příznaky podobné chřipce zahrnující artritidu a otoky kloubů.
- Bolestivé zarudnutí a/nebo otok očí.

**Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí):**

- Omdlávání způsobené nízkým krevním tlakem.
- Silné bolesti kostí, svalů a/nebo kloubů, občas zneschopňující.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak Zometu uchovávat

Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra vědí, jak se Zometa správně uchovává (viz bod 6).

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Zometa obsahuje

- Léčivou látkou Zometry je acidum zoledronicum. Jedna injekční lahvička obsahuje 4 mg kyseliny zoledronové, což odpovídá 4,264 mg acidum zoledronicum monohydricum.
- Dalšími složkami jsou mannitol, dihydrát natrium-citrátu.

### Jak Zometa vypadá a co obsahuje toto balení

Zometa se dodává ve formě prášku v injekční lahvičce. Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg což odpovídá acidum zoledronicum monohydricum 4,264 mg.

Jedno balení obsahuje injekční lahvičku s práškem a ampulku s 5 ml vody pro injekci, která se používá k rozpuštění prášku.

Zometa se dodává v jednotkovém balení, které obsahuje buď 1 nebo 4 injekční lahvičky a k tomu 1 nebo 4 ampulky, nebo ve vícečetném balení, které obsahuje 10 (10x 1+1) lahviček a ampulek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte přímo u držitele rozhodnutí o registraci nebo místního

zástupce držitele rozhodnutí o registraci, pokud je dostupný:

**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](mailto:info@phoenixlabs.ie)

Tel: +353 1 468 8900

**ES**

BCNFarma, 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 66833000

**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](mailto:exploitant@eurodep.fr)

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

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

## INFORMACE PRO ZDRAVOTNÍ PERSONÁL

### Jak připravit a aplikovat Zometu

- Abyste připravili infuzní roztok obsahující 4 mg kyseliny zoledronové, musíte za aseptických podmínek přidat 5 ml vody pro injekci z ampule, která je součástí balení, do injekční lahvičky obsahující prášek. Injekční lahvičkou lehce zatřepejte, aby se prášek rozpustil.
- Dále nařed'te rekonstituovaný roztok Zometry (5 ml) ve 100 ml infuzního roztoku, který neobsahuje kalcium nebo jiné dvojmocné kationty. Jestliže je požadována nižší dávka Zometry, odeberte nejprve odpovídající objem rekonstituovaného roztoku (4 mg/5 ml), jak je popsáno níže a potom dále nařed'te 100 ml infuzního roztoku. Aby se zabránilo možné inkompabilitě, musí být roztok použitý k ředění buď 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy.

### **Nemíchejte rozpuštěnou Zometu s roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné dvojmocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok.**

Pokyny pro přípravu nižších dávek Zometry:

Odeberte odpovídající objem rekonstituovaného roztoku (4 mg/5 ml) podle následujících pokynů:

- 4,4 ml pro dávku 3,5 mg
  - 4,1 ml pro dávku 3,3 mg
  - 3,8 ml pro dávku 3,0 mg
- Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nevyužitý roztok má být zlikvidován. Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic. Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup.
  - Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný a naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je uchovávání před použitím v plné zodpovědnosti poskytovatele zdravotní péče. Normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Chlazený roztok musí být před podáním temperován na pokojovou teplotu.
  - Roztok obsahující kyselinu zoledronovou se podává jako jednorázová 15minutová nitrožilní infuze v samostatném infuzním setu. Před a po aplikaci Zometry musí být posouzena hydratace pacienta a zajištěno jeho odpovídající zavodnění.
  - Studie provedené s několika typy infuzních hadiček vyrobených z polyvinylchloridu, polyethylenu a polypropylenu neprokázaly inkompabilitu se Zometou.
  - Vzhledem k tomu, že o kompatibilitě Zometry s jinými intravenózně podávanými látkami nejsou žádné údaje, nesmí být Zometa mísená s jinými léky/látkami a měla by být vždy podávána samostatnými infuzními hadičkami.

### Jak uchovávat Zometu

- Zometu uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Zometu nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.
- Neotevřená injekční lahvička nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Rozředěný infuzní roztok Zometry má být použit okamžitě, aby bylo zamezeno mikrobiální kontaminaci.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Zometa 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok acidum zoledronicum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podáván, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zometa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zometa podávána
3. Jak se Zometa používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zometu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Zometa a k čemu se používá

Léčivou látkou obsaženou v Zometě je kyselina zoledronová, která patří do skupiny látek nazývaných bisfosfonáty. Kyselina zoledronová působí tak, že se sama naváže v kostech a zpomaluje rychlost přeměny kostí. Používá se:

- **K prevenci kostních komplikací**, například zlomenin u dospělých pacientů s kostními metastázami (rozsev nádoru z původního místa do kosti).
- **Ke snížení množství kalcia** v krvi u dospělých pacientů s příliš vysokou hladinou kalcia vyvolanou nádorovým onemocněním. Nádory mohou zrychlit normální přeměnu kostí takovým způsobem, že je uvolňování kalcia z kostí zvýšeno. Tento stav je známý jako hyperkalcemie vyvolaná nádorem (TIH).

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zometa podávána

Pečlivě dodržujte všechny instrukce, které Vám dal Váš lékař.

Lékař před zahájením léčby Zometou provede vyšetření krve a bude v pravidelných intervalech kontrolovat Vaši odpověď na léčbu.

#### Zometa Vám nesmí být podána:

- jestliže kojíte.
- jestliže jste alergický(á) na kyselinu zoledronovou, jiné bisfosfonáty (skupina látek, do které Zometa patří) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

#### Upozornění a opatření

##### Před podáním přípravku Zometa se poradte se svým lékařem:

- Jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **onemocněním ledvin**.
- Jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **bolestí, otokem nebo znečitlivěním** čelisti, a pocitem ztěžknutí čelisti nebo vikláním zubů. Před zahájením léčby přípravkem Zometa Vám může lékař doporučit, abyste absolvoval(a) stomatologické vyšetření.
- Jestliže proděláváte **ošetření zubů** nebo máte podstoupit zubní chirurgický výkon, řekněte svému zubnímu lékaři, že užíváte Zometu a informujte Vašeho lékaře o léčbě vašeho chrupu.

Během léčby přípravkem Zometa byste měl(a) dodržovat pečlivou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a podstoupit pravidelné zubní vyšetření.

Kontaktujte okamžitě svého lékaře a stomatologa, pokud se u Vás objeví jakékoli obtíže v ústní dutině nebo zubní potíže, jako je padání zubů, bolest nebo otoky, nebo nehojící se vřídky nebo výtok, protože může jít o příznaky stavu zvaného osteonekróza čelistí.

Pacienti, kteří podstupují chemoterapii a/nebo radioterapii, pacienti užívající kortikosteroidy, pacienti, kteří absolvovali zubní zákrok, kteří nepodstupují pravidelnou zubní péči, kteří mají potíže s dásněmi, kuřáci nebo pacienti, kteří byli dříve léčeni bisfosfonáty (užívanými k léčbě nebo prevenci kostních onemocnění) mohou mít vyšší riziko vzniku osteonekrózy čelistí.

U pacientů léčených Zometou byly hlášeny snížené hladiny vápníku v krvi (hypokalcémie), které někdy vedou ke svalovým křečím, suché kůži a pocitům pálení. Jako sekundární (druhotné) příznaky při závažné hypokalcémii byly hlášeny nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie), záchvaty, křeče a svalové záškuby (tetanie). V některých případech může být hypokalcémie život ohrožující. Pokud se některý z výše uvedených příznaků u Vás objeví, okamžitě informujte svého lékaře. Pokud jste před zahájením léčby trpěl(a) hypokalcémií, musí být hypokalcémie před podáním první dávky Zometry upravena. Bude vám podáváno přiměřené množství vápníku a vitamínu D.

### **Pacienti ve věku 65 let a starší**

Zometa může být podávána lidem ve věku 65 let a starším. Nejsou žádné důkazy, které by doporučovaly jakákoli zvláštní opatření.

### **Děti a dospívající**

Podávání Zometry dospívajícím a dětem do 18 let se nedoporučuje.

### **Další léčivé přípravky a Zometa**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je zvláště důležité, abyste svému lékaři sdělil(a), zda užíváte:

- Aminoglykosidy (druh léků používaných k léčbě závažných infekcí), kalcitonin (druh léku používaný k léčbě postmenopauzální osteoporózy a hyperkalcémie), kličková (loop) diuretika (druh léku určený k léčbě vysokého krevního tlaku nebo edému) nebo jiné léky snižující hladinu vápníku, protože kombinace těchto léků s bisfosfonáty může být příčinou přílišného snížení hladiny kalcia v krvi.
- Thalidomid (lék užívaný k léčbě určitých typů rakoviny krve postihující kost) nebo jiné léky, které mohou poškodit ledviny.
- Aclastu (lék, který také obsahuje kyselinu zoledronovou a používá se k léčbě osteoporózy a jiných postižení kostí nerakovinného původu) nebo jiný bisfosfonát, protože kombinovaný účinek těchto léků užívaných současně se Zometou není známý.
- Antiangiogenní léčivé přípravky (používané k léčbě rakoviny), protože jejich kombinace se Zometou byla spojována se zvýšeným rizikem výskytu osteonekrózy čelisti (OČ).

### **Těhotenství a kojení**

Zometa Vám nemá být podána, jestliže jste těhotná. Informujte svého lékaře o tom, že jste nebo si myslíte, že můžete být těhotná.

Zometa Vám nesmí být podána, jestliže kojíte.

Porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék, jestliže jste těhotná nebo kojíte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Ve velmi vzácných případech byla s užitím Zometry hlášena otupělost a ospalost. Měl(a) byste být proto opatrný(á), když řídíte nebo obsluhujete stroje, anebo vykonáváte jiné činnosti vyžadující plnou pozornost.

### **Zometa obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud Váš lékař použije k nařazení přípravku Zometa roztok obyčejné soli, dávka přijatého sodíku bude větší.

### **3. Jak se Zometa používá**

- Zometa musí být podávána zdravotnickými pracovníky vyškolenými v podávání bisfosfonátů intravenózně, tj. nitrožilně.
- Lékař Vám doporučí vypít dostatečné množství vody před každou léčbou tak, aby bylo zabráněno dehydrataci.
- Pečlivě dodržujte všechny další instrukce, které Vám dal Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra.

### **Kolik Zometry se podává**

- Obvyklá jednotlivá dávka je 4 mg.
- Jestliže trpíte onemocněním ledvin, lékař Vám, podle závažnosti onemocnění ledvin, naordinuje nižší dávku.

### **Jak často se Zometa podává**

- Pokud jste léčen za účelem prevence kostních komplikací způsobených metastázami v kostech, bude Vám podávána jedna infuze Zometry každé tři až čtyři týdny.
- Pokud jste léčen za účelem snížení množství kalcia v krvi, bude Vám zpravidla podána jedna infuze Zometry.

### **Jak se Zometa podává**

- Zometa se podává formou kapací nitrožilní infuze, která musí trvat nejméně 15 minut a má být podávána jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Pacientům, jejichž krevní hladiny vápníku nejsou dost vysoké, budou navíc předepsány denní doplňkové dávky kalcia a vitamínu D.

### **Jestliže Vám bylo podáno více Zometry, než je doporučeno**

Pokud Vám byly podány vyšší dávky, než jsou doporučované, musíte být pečlivě sledován(a) Vaším lékařem. Důvodem jsou možné změny v hladinách sérových elektrolytů (např. abnormální hladiny vápníku, fosforu a hořčíku) a/nebo poruchy funkce ledvin, včetně těžkého poškození ledvin. Jestliže se hodnoty vápníku příliš sníží, může být vápník doplněn v infuzi.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nejčastější nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a po krátké době pravděpodobně vymizí.

**Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás projeví následující vážné nežádoucí účinky:**

#### **Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):**

- Vážné poškození ledvin (zjistí Váš lékař určitými specifickými krevními testy).
- Nízká hladina vápníku v krvi.

#### **Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 lidí):**

- Bolest v ústech, bolest zubů a/nebo čelisti, otoky nebo nehojící se vředy v ústech nebo na čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit těžké čelisti nebo vypadnutí zubu. Může jít o příznaky kostního poškození čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás projeví tyto příznaky během léčby přípravkem Zometa nebo po ukončení léčby, okamžitě to sdělte svému lékaři a zubnímu lékaři.

- Nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní) byl zjištěn u pacientů, kteří užívali kyselinu zoledronovou k léčbě postmenopauzální osteoporózy. V současné době není jasné, zda kyselina zoledronová tento nepravidelný srdeční rytmus způsobuje, ale pokud se u Vás tyto příznaky po užití kyseliny zoledronové projeví, měl/a byste okamžitě informovat svého lékaře.
- Závažné alergické reakce: dušnost, otoky zejména na obličeji a krku.

**Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):**

- Jako následek nízkých hodnot vápníku: nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie; sekundárně po hypokalcémii).
- Porucha funkce ledvin zvaná Fanconiho syndrom (určí lékař ze vzorku Vaší moči).

**Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí):**

- Jako následek nízkých hodnot vápníku: křeče, pocit necitlivosti a tetanie (sekundárně po hypokalcémii).
- Poradte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.
- Velmi vzácně se vyskytla osteonekróza postihující vyjma čelisti i jiné části těla, zejména kyčel nebo stehenní kost. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Zometa nebo po ukončení léčby objeví nová bolest, zhoršení bolesti či bolest a ztuhlost okamžitě to sdělte svému lékaři.

**Informujte svého lékaře, co nejdříve je to možné, o jakémkoliv z následujících nežádoucích účinků:**

**Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):**

- Nízká hladina fosfátů v krvi

**Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):**

- Bolest hlavy a chřípce podobné příznaky, jako je horečka, únava, slabost, ospalost, zimnice, bolesti kloubů a svalů. Ve většině případů není nutná specifická léčba a příznaky po krátkém čase mizí (několik hodin nebo dnů).
- Záživací potíže, jako je např. nevolnost, zvracení a ztráta chuti k jídlu.
- Zánět spojivek.
- Snížený počet červených krvinek (anemie).

**Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):**

- Reakce přecitlivělosti.
- Nízký krevní tlak.
- Bolestivost na hrudi.
- Reakce na kůži (zarudnutí a zduření) v místě infuze, vyrážka, svědění.
- Vysoký krevní tlak, dušnost, závrať, úzkost, poruchy spánku, třes, brnění nebo necitlivost horních nebo dolních končetin, průjem, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech.
- Nízký počet bílých krvinek a krevních destiček.
- Nízká hladina hořčíku a draslíku v krvi. Lékař provede nezbytná hodnocení.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.
- Zvýšené pocení.
- Ospalost.
- Rozmazané vidění, slzení očí, citlivost očí na světlo.
- Náhlý pocit chladu s mdlobou nebo skleslostí až kolaps.
- Obtíže při dýchání se sípotem nebo kašláním.
- Kopřivka.

**Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):**

- Zpomalený tlukot srdce.
- Zmatenost.
- Vzácně se mohou objevit neobvyklé zlomeniny stehenní kosti, zvláště u pacientů dlouhodobě

lčených pro osteoporózu (řídnutí kostí). Pokud se u Vás objeví bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, boku nebo třísla, kontaktujte svého lékaře, protože to mohou být časné příznaky možné zlomeniny stehenní kosti.

- Intersticiální onemocnění plic (zánět tkáně obklopující plicní sklípky).
- Příznaky podobné chřipce zahrnující artritidu a otoky kloubů.
- Bolestivé zarudnutí a/nebo otok očí.

**Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí):**

- Omdlění způsobené nízkým krevním tlakem.
- Silné bolesti kostí, svalů a/nebo kloubů, občas zneschopňující.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak Zometu uchovávat

Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra vědí, jak se Zometa správně uchovává (viz bod 6).

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Zometa obsahuje

- Léčivou látkou Zometry je acidum zoledronicum. Jedna lahvička obsahuje 4 mg kyseliny zoledronové, což odpovídá 4,264 mg acidum zoledronicum monohydricum.
- Dalšími složkami jsou mannitol, dihydrát natrium-citrátu, voda pro injekci.

### Jak Zometa vypadá a co obsahuje toto balení

Zometa se dodává ve formě koncentrovaného roztoku v injekční lahvičce. Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg.

Jedno balení obsahuje injekční lahvičku koncentráту. Zometa se dodává v jednotkovém balení, které obsahuje buď 1 nebo 4 injekční lahvičky, a ve vícečetném balení, které obsahuje 10 (10x 1) injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberk  
Německo



Další informace o tomto přípravku získáte přímo u držitele rozhodnutí o registraci nebo místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci, pokud je dostupný:

**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](mailto:info@phoenixlabs.ie)  
Tel: +353 1 468 8900

**ES**  
BCNFarma, 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 66833000

**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](mailto:exploitant@eurodep.fr)

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

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

## INFORMACE PRO ZDRAVOTNÍ PERSONÁL

### Jak připravit a aplikovat Zometu

- Abyste připravili infuzní roztok obsahující 4 mg kyseliny zoledronové, nařed'te Zometu koncentrát (5,0 ml) ve 100 ml infuzního roztoku, který neobsahuje kalcium nebo jiné dvojmocné kationty. Jestliže je požadována nižší dávka Zometry, odeberte nejprve odpovídající objem, jak je popsáno níže a potom dále nařed'te 100 ml infuzního roztoku. Aby se zabránilo možné inkompabilitě, musí být roztok použitý k ředění buď 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy.

### **Nemíchejte Zometu koncentrát s roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné dvojmocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok.**

Pokyny pro přípravu nižších dávek Zometry:

Odeberte odpovídající objem tekutého koncentrátu podle následujících pokynů:

- 4,4 ml pro dávku 3,5 mg
  - 4,1 ml pro dávku 3,3 mg
  - 3,8 ml pro dávku 3,0 mg
- Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nevyužitý roztok má být zlikvidován. Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic. Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup.
  - Naředěný infuzní roztok má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je uchovávání před použitím v plné zodpovědnosti poskytovatele zdravotní péče. Normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C. Chlazený roztok musí být před podáním temperován na pokojovou teplotu.
  - Roztok obsahující kyselinu zoledronovou se podává jako jednorázová 15minutová nitrožilní infuze v samostatném infuzním setu. Před a po aplikaci Zometry musí být posouzena hydratace pacienta a zajištěno jeho odpovídající zavodnění.
  - Studie provedené s několika typy infuzních hadiček vyrobených z polyvinylchloridu, polyethylenu a polypropylenu neprokázaly inkompabilitu se Zometou.
  - Vzhledem k tomu, že o kompatibilitě Zometry s jinými intravenózně podávanými látkami nejsou žádné údaje, nesmí být Zometa mísená s jinými léky/látkami a měla by být vždy podávána samostatnými infuzními hadičkami.

### Jak uchovávat Zometu

- Zometu uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Zometu nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.
- Neotevřená lahvička nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Naředěný infuzní roztok Zometry má být okamžitě použit, aby bylo zamezeno mikrobiální kontaminaci.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok acidum zoledronicum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podáván, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zometa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zometa podávána
3. Jak se Zometa používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zometu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Zometa a k čemu se používá

Léčivou látkou obsaženou v Zometě je kyselina zoledronová, která patří do skupiny látek nazývaných bisfosfonáty. Kyselina zoledronová působí tak, že se sama naváže v kostech a zpomaluje rychlost přeměny kostí. Používá se:

- **K prevenci kostních komplikací**, například zlomenin u dospělých pacientů s kostními metastázami (rozsev nádoru z původního místa do kosti).
- **Ke snížení množství kalcia** v krvi u dospělých pacientů s příliš vysokou hladinou kalcia vyvolanou nádorovým onemocněním. Nádory mohou zrychlit normální přeměnu kostí takovým způsobem, že je uvolňování kalcia z kostí zvýšeno. Tento stav je známý jako hyperkalcemie vyvolaná nádorem (TIH).

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zometa podávána

Pečlivě dodržujte všechny instrukce, které Vám dal Váš lékař.

Lékař před zahájením léčby Zometou provede vyšetření krve a bude v pravidelných intervalech kontrolovat Vaši odpověď na léčbu.

#### Zometa Vám nesmí být podána:

- jestliže kojíte.
- jestliže jste alergický(á) na kyselinu zoledronovou, jiné bisfosfonáty (skupina látek, do které Zometa patří) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

#### Upozornění a opatření

##### **Před podáním přípravku Zometa se poradte se svým lékařem:**

- Jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **onemocněním ledvin**.
- Jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **bolestí, otokem nebo znečitlivěním** čelisti, a pocitem ztěžknutí čelisti nebo viklání zubů. Před zahájením léčby přípravkem Zometa Vám může lékař doporučit, abyste absolvoval(a) stomatologické vyšetření.
- Jestliže proděláváte **ošetření zubů** nebo máte podstoupit zubní chirurgický výkon, řekněte svému zubnímu lékaři, že užíváte Zometu a informujte Vašeho lékaře o léčbě vašeho chrupu.

Během léčby přípravkem Zometa byste měl(a) dodržovat pečlivou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a podstoupit pravidelné zubní vyšetření.

Kontaktujte okamžitě svého lékaře a stomatologa, pokud se u Vás objeví jakékoli obtíže v ústní dutině nebo zubní potíže, jako je padání zubů, bolest nebo otoky, nebo nehojící se vřídky nebo výtok, protože může jít o příznaky stavu zvaného osteonekróza čelistí.

Pacienti, kteří podstupují chemoterapii a/nebo radioterapii, pacienti užívající kortikosteroidy, pacienti, kteří absolvovali zubní zákrok, kteří nepodstupují pravidelnou zubní péči, kteří mají potíže s dásněmi, kuřáci nebo pacienti, kteří byli dříve léčeni bisfosfonáty (užívanými k léčbě nebo prevenci kostních onemocnění) mohou mít vyšší riziko vzniku osteonekrózy čelistí.

U pacientů léčených Zometou byly hlášeny snížené hladiny vápníku v krvi (hypokalcémie), které někdy vedou ke svalovým křečím, suché kůži a pocitům pálení. Jako sekundární (druhotné) příznaky při závažné hypokalcémii byly hlášeny nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie), záchvaty, křeče a svalové záškuby (tetanie). V některých případech může být hypokalcémie život ohrožující. Pokud se některý z výše uvedených příznaků u Vás objeví, okamžitě informujte svého lékaře. Pokud jste před zahájením léčby trpěl(a) hypokalcémií, musí být hypokalcémie před podáním první dávky Zometry upravena. Bude vám podáváno přiměřené množství vápníku a vitamínu D.

### **Pacienti ve věku 65 let a starší**

Zometa může být podávána lidem ve věku 65 let a starším. Nejsou žádné důkazy, které by doporučovaly jakákoli zvláštní opatření.

### **Děti a dospívající**

Podávání Zometry dospívajícím a dětem do 18 let se nedoporučuje.

### **Další léčivé přípravky a Zometa**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je zvláště důležité, abyste svému lékaři sdělil(a), zda užíváte:

- Aminoglykosidy (druh léků používaných k léčbě závažných infekcí), kalcitonin (druh léku používaný k léčbě postmenopauzální osteoporózy a hyperkalcémie), kličková (loop) diuretika (druh léku určený k léčbě vysokého krevního tlaku nebo edému) nebo jiné léky snižující hladinu vápníku, protože kombinace těchto léků s bisfosfonáty může být příčinou přílišného snížení hladiny kalcia v krvi.
- Thalidomid (lék užívaný k léčbě určitých typů rakoviny krve postihující kost) nebo jiné léky, které mohou poškodit ledviny.
- Aclastu (lék, který také obsahuje kyselinu zoledronovou a používá se k léčbě osteoporózy a jiných postižení kostí nerakovinného původu) nebo jiný bisfosfonát, protože kombinovaný účinek těchto léků užívaných současně se Zometou není známý.
- Antiangiogenní léčivé přípravky (používané k léčbě rakoviny), protože jejich kombinace se Zometou byla spojována se zvýšeným rizikem výskytu osteonekrózy čelisti (OČ).

### **Těhotenství a kojení**

Zometa Vám nemá být podána, jestliže jste těhotná. Informujte svého lékaře o tom, že jste nebo si myslíte, že můžete být těhotná.

Zometa Vám nesmí být podána, jestliže kojíte.

Porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék, jestliže jste těhotná nebo kojíte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Ve velmi vzácných případech byla s užitím Zometry hlášena otupělost a ospalost. Měl(a) byste být proto opatrný(á), když řídíte nebo obsluhujete stroje, anebo vykonáváte jiné činnosti vyžadující plnou pozornost.

### **Zometa obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud Váš lékař použije k nařazení přípravku Zometa roztok obyčejné soli, dávka přijatého sodíku bude větší.

### **3. Jak se Zometa používá**

- Zometa musí být podávána zdravotnickými pracovníky vyškolenými v podávání bisfosfonátů intravenózně, tj. nitrožilně.
- Lékař Vám doporučí vypít dostatečné množství vody před každou léčbou tak, aby bylo zabráněno dehydrataci.
- Pečlivě dodržujte všechny další instrukce, které Vám dal Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra.

### **Kolik Zometry se podává**

- Obvyklá jednotlivá dávka je 4 mg.
- Jestliže trpíte onemocněním ledvin, lékař Vám, podle závažnosti onemocnění ledvin, naordinuje nižší dávku.

### **Jak často se Zometa podává**

- Pokud jste léčen za účelem prevence kostních komplikací způsobených metastázami v kostech, bude Vám podávána jedna infuze Zometry každé tři až čtyři týdny.
- Pokud jste léčen za účelem snížení množství kalcia v krvi, bude Vám zpravidla podána jedna infuze Zometry.

### **Jak se Zometa podává**

- Zometa se podává formou kapací nitrožilní infuze, která musí trvat nejméně 15 minut a má být podávána jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Pacientům, jejichž krevní hladiny vápníku nejsou dost vysoké, budou navíc předepsány denní doplňkové dávky kalcia a vitamínu D.

### **Jestliže Vám bylo podáno více Zometry, než je doporučeno**

Pokud Vám byly podány vyšší dávky, než jsou doporučované, musíte být pečlivě sledován(a) Vaším lékařem. Důvodem jsou možné změny v hladinách sérových elektrolytů (např. abnormální hladiny vápníku, fosforu a hořčíku) a/nebo poruchy funkce ledvin, včetně těžkého poškození ledvin. Jestliže se hodnoty vápníku příliš sníží, může být vápník doplněn v infuzi.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nejčastější nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a po krátké době pravděpodobně vymizí.

**Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás projeví následující vážné nežádoucí účinky:**

#### **Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):**

- Vážné poškození ledvin (zjistí Váš lékař určitými specifickými krevními testy).
- Nízká hladina vápníku v krvi.

#### **Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 lidí):**

- Bolest v ústech, bolest zubů a/nebo čelisti, otoky nebo nehojící se vředy v ústech nebo na čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit těžké čelisti nebo vypadnutí zubu. Může jít o příznaky kostního poškození čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás projeví tyto příznaky během léčby přípravkem Zometa nebo po ukončení léčby, okamžitě to sdělte svému lékaři a zubnímu lékaři.

- Nepravdivelný srdeční rytmus (fibrilace síní) byl zjištěn u pacientů, kteří užívali kyselinu zoledronovou k léčbě postmenopauzální osteoporózy. V současné době není jasné, zda kyselina zoledronová tento nepravdivelný srdeční rytmus způsobuje, ale pokud se u Vás tyto příznaky po užití kyseliny zoledronové projeví, měl/a byste okamžitě informovat svého lékaře.
- Závažné alergické reakce: dušnost, otoky zejména na obličeji a krku.

**Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):**

- Jako následek nízkých hodnot vápníku: nepravdivelný srdeční tep (srdeční arytmie; sekundárně po hypokalcémii).
- Porucha funkce ledvin zvaná Fanconiho syndrom (určí lékař ze vzorku Vaší moči).

**Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí):**

- Jako následek nízkých hodnot vápníku: křeče, pocit necitlivosti a tetanie (sekundárně po hypokalcémii).
- Poradte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.
- Velmi vzácně se vyskytla osteonekróza postihující vyjma čelisti i jiné části těla, zejména kyčel nebo stehenní kost. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Zometa nebo po ukončení léčby objeví nová bolest, zhoršení bolesti či bolest a ztuhlost okamžitě to sdělte svému lékaři.

**Informujte svého lékaře, co nejdříve je to možné, o jakémkoliv z následujících nežádoucích účinků:**

**Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):**

- Nízká hladina fosfátů v krvi

**Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):**

- Bolest hlavy a chřipce podobné příznaky, jako je horečka, únava, slabost, ospalost, zimnice, bolesti kloubů a svalů. Ve většině případů není nutná specifická léčba a příznaky po krátkém čase mizí (několik hodin nebo dnů).
- Záživací potíže, jako je např. nevolnost, zvracení a ztráta chuti k jídlu.
- Zánět spojivek.
- Snížený počet červených krvinek (anemie).

**Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):**

- Reakce přecitlivělosti.
- Nízký krevní tlak.
- Bolestivost na hrudi.
- Reakce na kůži (zarudnutí a zduření) v místě infuze, vyrážka, svědění.
- Vysoký krevní tlak, dušnost, závrať, úzkost, poruchy spánku, třes, brnění nebo necitlivost horních nebo dolních končetin, průjem, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech.
- Nízký počet bílých krvinek a krevních destiček.
- Nízká hladina hořčíku a draslíku v krvi. Lékař provede nezbytná hodnocení.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.
- Zvýšené pocení.
- Ospalost.
- Rozmazané vidění, slzení očí, citlivost očí na světlo.
- Náhlý pocit chladu s mdlobou nebo skleslostí až kolaps.
- Obtíže při dýchání se sípotem nebo kašláním.
- Kopřivka.

**Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):**

- Zpomalený tlukot srdce.
- Zmatenost.
- Vzácně se mohou objevit neobvyklé zlomeniny stehenní kosti, zvláště u pacientů dlouhodobě

lčených pro osteoporózu (řídnutí kostí). Pokud se u Vás objeví bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, boku nebo třísla, kontaktujte svého lékaře, protože to mohou být časně příznaky možné zlomeniny stehenní kosti.

- Intersticiální onemocnění plic (zánět tkáně obklopující plicní sklípky).
- Příznaky podobné chřipce zahrnující artritidu a otoky kloubů.
- Bolestivé zarudnutí a/nebo otok očí.

**Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí):**

- Omdlávání způsobené nízkým krevním tlakem.
- Silné bolesti kostí, svalů a/nebo kloubů, občas zneschopňující.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak Zometu uchovávat

Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra vědí, jak se Zometa správně uchovává (viz bod 6).

Zometa infuzní roztok má být použita přednostně okamžitě. Pokud není roztok použit okamžitě, má být uchováván v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Zometa obsahuje

- Léčivou látkou Zometry je acidum zoledronicum. Jedna lahev obsahuje 4 mg kyseliny zoledronové, což odpovídá 4,264 mg acidum zoledronicum monohydricum.
- Dalšími složkami jsou mannitol, dihydrát natrium-citrátu a voda pro injekce.

### Jak Zometa vypadá a co obsahuje toto balení

Zometa se dodává ve formě roztoku v čiré, bezbarvé plastové lahvi. Jedna lahev obsahuje 100 ml roztoku.

Zometa se dodává v jednotkovém balení, které obsahuje jednu lahev nebo ve vícečetném balení, které obsahuje 4 nebo 5 krabiček, každá obsahuje 1 lahev. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

Nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte přímo u držitele rozhodnutí o registraci nebo místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci, pokud je dostupný:

**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](mailto:info@phoenixlabs.ie)  
Tel: +353 1 468 8900

**ES**  
BCNFarma, 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 66833000

**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](mailto:exploitant@eurodep.fr)

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

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



## INFORMACE PRO ZDRAVOTNÍ PERSONÁL

### Jak připravit a aplikovat Zometu

- Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok obsahuje 4 mg kyseliny zoledronové ve 100 ml infuzního roztoku pro okamžité použití u pacientů s normální funkcí ledvin.
- Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nevyužitý roztok má být zlikvidován. Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic. Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup.
- Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok má být použit okamžitě po prvním otevření. Pokud není použit okamžitě, je uchovávání před použitím v plné zodpovědnosti poskytovatele zdravotní péče. Normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chlazený roztok musí být před podáním temperován na pokojovou teplotu.
- Roztok obsahující kyselinu zoledronovou nesmí být dále ředěn nebo mísen s jinými infuzními roztoky. Podává se jako jednorázová 15minutová nitrožilní infuze v oddělené infuzní lince. Před a po aplikaci Zometry musí být posouzena hydratace pacienta a zajištěno jeho odpovídající zavodnění.
- Zometa 4 mg/100 ml infuzní roztok může být podán okamžitě bez další přípravy pacientům s normální funkcí ledvin. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin by měly být připraveny nižší dávky podle níže uvedených instrukcí.

Při přípravě redukováných dávek pro pacienty s výchozím stavem  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min použijte Tabulku 1. Odstraňte z lahve uvedený objem roztoku Zometry a nahraďte ji stejným objemem sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku dextransu.

**Tabulka 1 Příprava redukováných dávek Zometry 4 mg/100 ml infuzní roztok**

Výchozí stav clearance kreatininu (ml/min)	Odstraňte následující množství přípravku Zometa infuzní roztok (ml)	Nahraďte následujícím objemem sterilního 0,9% chloridu sodného nebo 5% roztoku dextransu (ml)	Stanovená dávka (mg kyseliny zoledronové ve 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 byly vypočteny použitím cílového AUC 0,66 (mg•hr/l) ( $CL_{Cr} = 75$  ml/min). U redukováné dávky pro pacienty s poškozením ledvin je očekáváno dosažení stejného AUC, jaký byl zjištěn u pacientů s clearance kreatininu 75 ml/min.

- Studie provedené s, několika typy infuzních hadiček vyrobených z polyvinylchloridu, polyethylenu a polypropylenu neprokázaly inkompatibilitu se Zometou.
- Vzhledem k tomu, že o kompatibilitě Zometry s jinými intravenózně podávanými látkami nejsou žádné údaje, nesmí být Zometa mísená s jinými léky/látkami a měla by být vždy podávána samostatnými infuzními hadičkami.

### Jak uchovávat Zometu

- Zometu uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

- Zometu nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.
- Neotevřená lahev nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Po otevření lahve má být přípravek okamžitě použit, aby bylo zamezeno mikrobiální kontaminaci.