

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ ZOLEDRONSKA KISELINA FRESENIUS KABI

4 mg / 5 ml

Koncentrat za rastvor za infuziju

Zoledronska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna plastična bočica od 5 ml koncentrata sadrži 4 mg zoledronske kiseline (u formi monohidrata).

1 ml koncentrata sadrži 0,8 mg zoledronske kiseline (u formi monohidrata).

Za potpuni spisak pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistar i bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Prevencija događaja povezanih sa skeletom (patološke frakture, spinalna kompresija, zračenje ili hirurški zahvat na kostima, ili tumorom inducirana hiperkalcemija) kod odraslih pacijenata sa uznapređovalim malignim bolestima koje zahvataju kosti.
- Liječenje odraslih pacijenata s tumorom induciranom hiperkalcemijom (TIH).

4.2. Doziranje i način primjene

Zoledronsku kiselinu Fresenius Kabi smiju pacijentima propisivati i primjenjivati samo zdravstveni profesionalci koji imaju iskustva s intravenskom primjenom bisfosfonata.

Pacijentima liječenim Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi treba dati uputstvo za pacijenta i karticu s podsjetnikom za pacijenta.

Doziranje

Prevencija događaja povezanih sa skeletom kod pacijenata sa uznapređovalim malignim bolestima koje zahvataju kosti

Odrasli i stariji

Za prevenciju događaja povezanih sa skeletom kod pacijenata sa uznapređovalim malignim bolestima koje zahvataju kosti, preporučena doza je 4 mg zoledronske kiseline svake tri do četiri sedmice. Pacijentima treba dati i oralnu nadoknadu kalcija u dozi od 500 mg i vitamina D u dozi od 400 IU dnevno. Prilikom odlučivanja o liječenju pacijenata s metastazama u kostima u cilju prevencije događaja povezanih sa skeletom, treba uzeti u obzir činjenicu da će terapijski učinak nastupiti za dva do tri mjeseca.

Liječenje tumorom inducirane hiperkalcemije

Odrasli i stariji pacijenti

Preporučena doza pri hiperkalcemiji (albuminom korigovani serumski kalcijum $\geq 12,0$ mg/dl ili $3,0$ mmol/l) je jednokratna doza od 4 mg zoledronske kiseline.

Oštećenje funkcije bubrega

Tumorom inducirana hiperkalcemija:

Liječenje Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi kod pacijenata s tumorom izazvanom hiperkalcemijom, a koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega, treba uzeti u obzir tek nakon procjene rizika i koristi od liječenja. Pacijenti sa serumskim kreatininom > 400 $\mu\text{mol/l}$ ili $> 4,5$ mg/dl su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Podešavanje doze nije potrebno kod pacijenata s tumorom induciranom hiperkalcemijom čiji je serumski kreatinin < 400 $\mu\text{mol/l}$ ili $< 4,5$ mg/dl (vidjeti poglavlje 4.4).

Prevenција događaja povezanih sa skeletom kod pacijenata sa uznapredovalim malignim bolestima koje zahvataju kosti:

Prilikom započinjanja liječenja Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi kod pacijenata s multiplim mijelomom ili metastatskim lezijama kostiju zbog solidnih tumora u kosti, treba odrediti serumski kreatinin i klirens kreatinina. Klirens kreatinina se izračunava iz serumskog kreatinina, korištenjem Cockcroft-Gaultove formule. Zoledronska kiselina Fresenius Kabi se ne preporučuje za pacijente kod kojih je prije uvođenja terapije prisutno teško oštećenje funkcije bubrega, definisano za ovu populaciju pacijenata kao klirens kreatinina < 30 ml/min. Iz kliničkih ispitivanja sa zoledronskom kiselinom isključeni su pacijenti sa serumskim kreatininom > 265 $\mu\text{mol/l}$ ili $> 3,0$ mg/dl.

Kod pacijenata s metastazama u kostima koji prije početka terapije imaju blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega, definisano za ovu populaciju kao klirens kreatinina $30-60$ ml/min, preporučuju se sljedeće doze Zoledronske kiseline Fresenius Kabi (vidjeti i poglavlje 4.4):

Početa vrijednost klirensa kreatinina (ml/min)	Preporučena doza Zoledronske kiseline Fresenius Kabi*
> 60	4.0 mg* zoledronske kiseline
$50-60$	3.5 mg* zoledronske kiseline
$40-49$	3.3 mg* zoledronske kiseline
$30-39$	3.0 mg* zoledronske kiseline

* Doze su izračunate pretpostavljajući ciljni AUC od $0,66$ (mg·hr/l) (klirens kreatinina = 75 ml/min). Očekuje se da će smanjene doze lijeka kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega postići isti AUC kao i kod pacijenata s klirensom kreatinina od 75 ml/min.

Nakon uvođenja terapije, serumski kreatinin treba određivati prije svake doze Zoledronske kiseline Fresenius Kabi, a liječenje treba obustaviti ako je došlo do pogoršanja bubrežne funkcije. U kliničkim ispitivanjima, pogoršanje bubrežne funkcije bilo je definisano:

- za pacijente s normalnom početnom vrijednošću kreatinina u serumu ($< 1,4$ mg/dl ili < 124 $\mu\text{mol/l}$), porast od $0,5$ mg/dl ili 44 $\mu\text{mol/l}$;
- za pacijente s poremećajem početne vrijednosti kreatinina ($> 1,4$ mg/dl ili > 124 $\mu\text{mol/l}$), porast od $1,0$ mg/dl ili 88 $\mu\text{mol/l}$.

U kliničkim ispitivanjima, liječenje zoledronskom kiselinom se nastavilo samo kada se nivo kreatinina vratio unutar 10 % od njegove početne vrijednosti (vidjeti poglavlje 4.4). Liječenje Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi treba nastaviti s istom dozom koja je davana prije prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene zoledronske kiseline kod djece u dobi od 1 godine do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci su opisani u poglavljima 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati nikakvu preporuku o doziranju.

Način primjene

Intravenska primjena.

Zoledronska kiselina Fresenius Kabi 4 mg/5 ml koncentrat za rastvor za infuziju, dodatno razrijeđen u 100 ml (vidjeti poglavlje 6.6), primjenjuje se u obliku jednokratne intravenske infuzije tokom najmanje 20 minuta.

Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, preporučuju se smanjene doze Zoledronske kiseline Fresenius Kabi (vidjeti poglavlje "Doziranje" i poglavlje 4.4.).

Instrukcije za pripremu smanjenih doza Zoledronske kiseline Fresenius Kabi

Izvučite odgovarajući volumen koncentrata, kako slijedi:

- 4,4 ml za dozu od 3,5 mg
- 4,1 ml za dozu od 3,3 mg
- 3,8 ml za dozu od 3,0 mg

Za instrukcije o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti poglavlje 6.6.

Volumen koncentrata koji je izvučen mora se dalje razrijediti u 100 ml sterilnog 0,9 % m/V rastvora natrij klorida ili 5 % m/V rastvora glukoze. Doza se mora dati u obliku jednokratne intravenske infuzije tokom najmanje 20 minuta.

Zoledronska kiselina Fresenius Kabi koncentrat se ne smije miješati s kalcijem ili drugim infuzijskim rastvorima koji sadrže dvovalentne katione kao što je rastvor Ringerovog laktata, te se mora primijeniti u obliku jednokratne intravenske infuzije u zasebnoj infuzijskoj liniji.

Pacijenti moraju biti dobro hidrirani prije i poslije primjene Zoledronske kiseline Fresenius Kabi.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, druge bisfosfonate ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1.

Dojenje (vidjeti poglavlje 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Općenito

Prije primjene Zoledronske kiseline Fresenius Kabi treba procijeniti jesu li pacijenti odgovarajuće hidrirani.

Kod pacijenata s rizikom od zatajenja srca treba izbjegavati prekomjernu hidraciju.

Standardni metabolički parametri povezani s hiperkalcemijom, kao što su serumski nivoi kalcija, fosfata i magnezija trebaju biti pažljivo praćeni nakon početka terapije Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi. Ako se pojave hipokalcemija, hipofosfatemija ili hipomagnezijemija, može biti potrebna kratkotrajna nadomjesna terapija. Pacijenti s neliječenom hiperkalcemijom općenito imaju neki stepen oštećenja funkcije bubrega, pa zato treba razmotriti mogućnost pažljivog praćenja bubrežne funkcije.

Za liječenje osteoporoze i Pagetove bolesti kostiju dostupni su drugi lijekovi koji sadrže zoledronsku kiselinu kao aktivnu supstancu. Pacijenti koji se liječe Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi ne smiju se istovremeno liječiti drugim lijekovima koji sadrže zoledronsku kiselinu ili bilo kojim drugim bisfosfonatima, jer združeni učinci tih lijekova nisu poznati.

Insuficijencija bubrega

Kod pacijenata s tumorom induciranom hiperkalcemijom koji imaju dokazano pogoršanje funkcije bubrega treba pažljivo ocijeniti nadmašuje li potencijalna korist od nastavka liječenja zoledronskom kiselinom mogući rizik.

Prilikom odlučivanja o liječenju pacijenata s metastazama u kostima u cilju prevencije događaja povezanih sa skeletom treba uzeti u obzir činjenicu da će terapijski učinak nastupiti za dva do tri mjeseca.

Zoledronska kiselina, korištena kako je navedeno u poglavljima 4.1 i 4.2, povezana je sa slučajevima bubrežne disfunkcije. Faktori koji mogu povećati potencijal za pogoršanje funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse primjene Zoledronske kiseline Fresenius Kabi ili drugih bisfosfonata, kao i primjenu drugih nefrotoksičnih lijekova. Oštećenje bubrega povezano sa zoledronskom kiselinom je potencijalno u vezi sa visokom vršnom koncentracijom u plazmi kojom se povećava unutarćelijska koncentracija zoledronske kiseline i rizik od ćelijskog oštećenja. Premda je rizik smanjen uz dozu od 4 mg zoledronske kiseline primijenjene duže od 20 minuta, do pogoršanja funkcije bubrega ipak može doći. Pogoršanje bubrežne funkcije, progresija do bubrežnog zatajenja i dijalize prijavljeno je kod pacijenata nakon početne ili pojedinačne doze od 4 mg zoledronske kiseline. Povećanje serumskog kreatinina se također, iako rjeđe, pojavljuje kod pojedinih pacijenata tokom hronične primjene zoledronske kiseline u preporučenim dozama u cilju prevencije događaja povezanih sa skeletom.

Prije svake doze Zoledronske kiseline Fresenius Kabi pacijentima treba odrediti nivo kreatinina u serumu. Kod pacijenata s koštanim metastazama, a koji imaju blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega, preporučuje se započeti liječenje nižim dozama Zoledronske kiseline Fresenius Kabi. Kod pacijenata kojima se tokom terapije utvrdi pogoršanje funkcije bubrega treba prekinuti primjenu Zoledronske kiseline Fresenius Kabi. Liječenje Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi smije se nastaviti tek kada se nivo kreatinina u serumu vrati unutar 10 % od njegove početne vrijednosti.

Liječenje Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi treba nastaviti s istom dozom koja je davana prije prekida liječenja.

Uzimajući u obzir potencijalni uticaj zoledronske kiseline na funkciju bubrega, manjak kliničkih podataka o sigurnosti primjene kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega (u kliničkim ispitivanjima definisano kao serumski kreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ili $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ za pacijente s tumorom induciranom hiperkalcemijom, odnosno $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ili $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ za pacijente s karcinomom i metastazama kostiju) na početku liječenja, te samo ograničene farmakokinetičke podatke kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega na početku liječenja (klirens kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$), primjena Zoledronske kiseline Fresenius Kabi se ne preporučuje kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Insuficijencija jetre

Obzirom na dostupnost samo ograničenih kliničkih podataka kod pacijenata s teškom insuficijencijom jetre, ne mogu se dati konkretne preporuke za tu populaciju pacijenata.

Osteonekroza

Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice (ONV) bila je manje često zabilježena u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet kod pacijenata koji su primali zoledronsku kiselinu.

Početak liječenja ili novu terapiju treba odgoditi kod pacijenata kojima nisu zacijelile otvorene lezije mekog tkiva u ustima osim u hitnim slučajevima.

Pregled zuba uz odgovarajuću preventivnu stomatologiju i utvrđivanje odnosa rizika i koristi na pojedinačnoj osnovi se preporučuje prije liječenja bisfosfonatima za pacijente sa istovremeno prisutnim faktorima rizika. Sljedeći faktori rizika se trebaju uzeti u obzir kada se procjenjuje rizik pojedinca od nastanka ONV:

- Potentnost bisfosfonata (veći rizik za veoma potentna jedinjenja), put primjene (veći rizik za parenteralnu primjenu) i kumulativna doza bisfosfonata
- Karcinom, popratna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- Istovremene terapije: hemoterapija, inhibitori angiogeneze (vidjeti poglavlje 4.5), radioterapija vrata i glave, kortikosteroidi
- Historija zubne bolesti, loša oralna higijena, parodontopatija, invazivni stomatološki zahvati (npr. ekstrakcije zuba) i proteze koje loše prijanjaju.

Sve pacijente treba posavjetovati da održavaju dobru oralnu higijenu, da idu na rutinsku kontrolu zuba, te da odmah prijave sve oralne simptome poput pokretljivosti zuba, boli ili oticanja ili nezarastanja ranica ili iscjetka tokom liječenja Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi. Tokom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba raditi samo nakon pažljivog razmatranja i treba ih izbjegavati neposredno prije ili poslije primjene zoledronske kiseline.

Za pacijente koji dobiju osteonekrozu vilice dok su na terapiji bisfosfonatom, stomatološki zahvati mogu otežati stanje. Za pacijente koji se moraju podvrgnuti stomatološkom zahvatu, nema dostupnih podataka o tome da li prekid primjene bisfosfonata smanjuje rizik od osteonekroze vilice.

Plan postupanja za pacijente koji dobiju ONV treba utvrditi u bliskoj saradnji ljekara i stomatologa ili oralnog hirurga koji ima iskustva sa ONV.

Privremeni prekid primjene zoledronske kiseline treba razmotriti dok to stanje ne prestane i dok se ne ublaže faktori rizika koji doprinose tom stanju, gdje god je to moguće.

Osteonekroza drugih anatomskih mjesta

Osteonekroza spoljnog auditornog kanala je prijavljena sa bisfosfonatima, uglavnom u vezi sa dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika za osteonekrozu spoljnog auditornog kanala uključuju upotrebu steroida i hemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika kao što su infekcija ili trauma. Mogućnost dešavanja osteonekroze spoljnog auditornog kanala treba uzeti u obzir kod pacijenata koji primaju bisfosfonate, a koji imaju ušne simptome, uključujući hronične ušne infekcije.

Dodatno, bilo je sporadičnih prijava osteonekroze drugih anatomskih mjesta, uključujući kuk i bedrenu kost, koje su bile prijavljene pretežno u odraslih bolesnika oboljelih od raka liječenih zoledronskom kiselinom.

Mišićno-koštana bol

Nakon stavljanja lijeka u promet, kod pacijenata koji su uzimali zoledronsku kiselinu onako kako je navedeno u poglavljima 4.1 i 4.2., prijavljeni su teški i ponekad onesposobljavajući bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima. Međutim, takve prijave su rijetke. Vrijeme do pojave simptoma je variralo od jednog dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. Kod većine pacijenata simptomi su se

ublažili nakon prekida liječenja. Dio pacijenata je imao ponovnu pojavu simptoma kod ponovne primjene zoledronske kiseline ili drugog bisfosfonata.

Atipične frakture femura

Atipični subtrohanterni i dijafizealni prijelomi femura prijavljeni su uz terapiju bisfosfonatima, uglavnom kod pacijenata koji su primali dugotrajnu terapiju za osteoporozu. Te transversalne ili kratke kose frakture se mogu javiti bilo gdje duž femura, od neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnе izbočine. Te se frakture javljaju nakon minimalne traume ili bez traume, a pojedini pacijenti osjećaju bol u bedru ili preponi, koja je često povezana sa slikovnim karakteristikama stres fraktura, sedmicama do mjesecima prije nastanka kompletnog prijeloma bedrene kosti. Frakture su često bilateralne; zbog toga kod pacijenata liječenih bisfosfonatima koji su zadobili prijelom trupa bedrene kosti treba pregledati i kontralateralni femur. Prijavljeno je i slabo cijeljenje tih fraktura. Prije ocjene stanja pacijenata neophodno je razmotriti prekid liječenja bisfosfonatima kod pacijenata kod kojih se sumnja na atipičnu frakturu femura, na osnovu individualne procjene koristi i rizika.

Za vrijeme liječenja bisfosfonatima pacijentima treba savjetovati da prijave bilo kakav osjećaj bola u bedru, kuku ili preponi, a svakog pacijenta s takvim simptomima treba obraditi radi otkrivanja nekompletne frakture femura.

Lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi tj. može se reći da je suštinski "bez natrija".

Hipokalcemija

Hipokalcemija je prijavljena kod pacijenata liječenih zoledronskom kiselinom. Srčane aritmije i neurološki neželjeni događaji (uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju) su prijavljeni kao posljedica teške hipokalcemije. Prijavljene su slučajevi teške hipokalcemije koji zahtijevaju hospitalizaciju. U nekim slučajevima, hipokalcemija može biti opasna po život (vidjeti poglavlje 4.8). Savjetuje se oprez kada se Zoledronska kiselina Fresenius Kabi daje sa lijekovima za koje je poznato da uzrokuju hipokalcemiju, zato što mogu imati sinergetski učinak koji rezultira teškom hipokalcemijom (vidjeti poglavlje 4.5). Serumski kalcij treba mjeriti, a hipokalcemiju treba korigovati prije uvođenja terapije Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi. Pacijentima treba adekvatno nadomjestiti kalcijum i vitamin D.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkim ispitivanjima u kojima je zoledronska kiselina, korištena onako kako je navedeno u poglavljima 4.1 i 4.2, konkomitantno primjenjivana sa često korištenim citostaticima, diureticima, antibioticima i analgeticima nije bilo klinički značajnih interakcija. Zoledronska kiselina pokazuje slabo vezivanje na bjelančevine plazme i in vitro ne inhibira humane P450 enzime (vidjeti poglavlje 5.2), ali formalna klinička ispitivanja interakcija nisu provedena.

Savjetuje se oprez kod primjene bisfosfonata s aminoglikozidima, kalcitoninom ili diureticima Henleove petlje jer ovi lijekovi mogu imati aditivni učinak, što rezultira sniženjem nivoa serumskog kalcija tokom dužeg razdoblja nego što je potrebno (vidjeti poglavlje 4.4).

Potreban je oprez kod primjene Zoledronske kiseline Fresenius Kabi s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima. Treba obratiti pažnju i na mogućnost razvoja hipomagnezemije tokom liječenja.

Kod pacijenata s multiplim mijelomom, rizik od razvoja bubrežne disfunkcije može biti povećan kada se Zoledronska kiselina Fresenius Kabi koristi u kombinaciji s talidomidom.

Savjetuje se oprez kada se Zoledronska kiselina daje sa anti-angiogenim lijekovima zato što je primijećeno povećanje broja slučajeva osteonekroze vilice kod pacijenata istovremeno liječenih ovim lijekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni zoledronske kiseline kod trudnica. Reproductivna ispitivanja primjene zoledronske kiseline kod životinja su pokazala reproductivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Zoledronska kiselina Fresenius Kabi se ne smije primjenjivati za vrijeme trudnoće. Žene u fertilnoj dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se zoledronska kiselina u majčino mlijeko. Primjena Zoledronske kiseline Fresenius Kabi je kontraindicirana kod dojilja (vidjeti poglavlje 4.3).

Plodnost

Mogući štetni učinci zoledronske kiseline na plodnost roditelja i F1 generaciju procjenjivani su kod pacova. To je dovelo do prekomjernih farmakoloških učinaka za koje se smatra da su povezani s inhibicijom metabolizma kalcija u kostima, što je rezultiralo hipokalcemijom u razdoblju oko poroda što je učinak klase bisfosfonata, distocijom i ranim prekidom ispitivanja.

Zbog toga ovi rezultati onemogućavaju određivanje konačnog učinka zoledronske kiseline na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ - Lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama)

Neželjene reakcije, kao što su omaglica i somnolencija, mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama, zbog čega je neophodan oprez kada se Zoledronske kiseline Fresenius Kabi primjenjuje dok se upravlja vozilima odnosno rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila sigurnosti

Unutar tri dana nakon primjene zoledronske kiseline kao što je opisano u poglavljima 4.1 i 4.2, često je prijavljivana reakcija akutne faze, sa simptomima koji uključuju bolove u kostima, povišenu temperaturu, umor, artralgiiju, mialgiiju, artritis sa posljedičnim oticanjem zglobova; rigorom; ti simptomi su se obično povlačili unutar nekoliko dana (vidjeti opis odabranih neželjenih reakcija).

Ovo su značajni identifikovani rizici vezani uz zoledronsku kiselinu u odobrenim indikacijama: oštećenje funkcije bubrega, osteonekroza vilice, reakcija akutne faze, hipokalcemija, štetni događaji vezani uz oči, fibrilacija atriya, anafilaksija, intersticijska bolest pluća. Učestalosti za svaki od ovih identifikovanih rizika su prikazane u Tabeli 1.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sljedeće neželjene reakcije, navedene u Tabeli 1, prikupljene su iz kliničkih ispitivanja i izvještaja nakon stavljanja lijeka u promet nakon uglavnom hroničnog liječenja s 4 mg zoledronske kiseline:

Tabela 1

Neželjene reakcije su razvrstane prema učestalosti, prvo najučestalije, prema sljedećem dogovoru: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	
Često:	Anemija
Manje često:	Trombocitopenija, leukopenija
Rijetko:	Pancitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	
Manje često:	Reakcije preosjetljivosti
Rijetko:	Angioneurotski edem
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
Manje često:	Anksioznost, poremećaj spavanja
Rijetko:	Smetenost
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Često:	Glavobolja
Manje često:	Omaglica, parestezija, poremećaj ukusa, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija
Vrlo rijetko:	Konvulzije, hipoestezija i tetanija (posljedica hipokalcemije)
<i>Poremećaji oka</i>	
Često:	Konjunktivitis
Manje često:	Zamućeni vid, skleritis i upala orbite
Rijetko:	Uveitis
Vrlo rijetko:	Episkleritis
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	
Vrlo rijetko:	Osteonekroza spoljnog auditornog kanala (neželjena reakcija na klasu bisfosfonata)
<i>Srčani poremećaji</i>	
Manje često:	Hipertenzija, hipotenzija, fibrilacija atriya, hipotenzija koja dovodi do sinkope ili kolapsa cirkulacije
Rijetko:	Bradikardija, srčana aritmija (posljedica hipokalcemije)
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
Manje često:	Dispneja, kašalj, bronhokonstrikcija
Rijetko:	Intersticijska bolest pluća
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	
Često:	Mučnina, povraćanje, smanjen apetit
Manje često:	Proljev, konstipacija, bol u abdomenu, dispepsija, stomatitis, suhoća usta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Manje često:	Svrbež, osip (uključujući eritematozni i makularni osip), pojačano znojenje
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Često:	Bol u kostima, mialgija, artralgija, generalizovana bol
Manje često:	Grčevi mišića, osteonekroza vilice
Vrlo rijetko:	Osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata) i drugih anatomskih mjesta uključujući bedrenu kost i kuk
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
Često:	Oštećenje funkcije bubrega

Manje često:	Akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija
Rijetko:	Stečeni Fanconijev sindrom
Nepoznato:	Tubulointersticijski nefritis
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Često:	Groznica, sindrom nalik gripi (uključujući umor, rigor, opću slabost i navale vrućine)
Manje često:	Astenija, periferni edem, reakcije na mjestu injekcije (uključujući bol, iritaciju, otok, induraciju), bol u grudima, povećanje tjelesne težine, anafilaktička reakcija/šok, urtikarija
Rijetko:	Artritis i oteknuće zglobova kao simptom reakcije akutne faze
<i>Pretrage</i>	
Vrlo često:	Hipofosfatemija
Često:	Porast kreatinina i ureje u krvi, hipokalcemija
Manje često:	Hipomagnezemija, hipokalemija
Rijetko:	Hiperkalemija, hipernatremija

Opis odabranih neželjenih reakcija

Oštećenje funkcije bubrega

Zoledronska kiselina, korištena kako je navedeno u poglavljima 4.1 i 4.2, povezana je s izvještajima o poremećaju funkcije bubrega. U zbirnoj analizi podataka o sigurnosti iz registracijskih ispitivanja zoledronske kiseline u prevenciji događaja povezanih sa skeletom kod pacijenata s uznapredovalim malignim bolestima koje uključuju kosti, učestalost štetnih događaja oštećenja bubrega za koje se sumnja da su povezani sa zoledronskom kiselinom (neželjene reakcije) bila je sljedeća: multipli mijelom (3,2 %), karcinom prostate (3,1 %), karcinom dojke (4,3 %), tumori pluća i drugi solidni tumori (3,2 %). Faktori koji mogu povećati potencijal za pogoršanje funkcije bubrega uključuju dehidraciju, od ranije postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse liječenja zoledronskom kiselinom ili drugim bisfosfonatima, kao i istovremenu primjenu nefrotoksičnih lijekova ili primjenu infuzije tokom kraćeg vremena nego što je trenutno preporučeno. Pogoršanje funkcije bubrega, progresija do zatajenja bubrega i dijaliza prijavljeni su kod pacijenata nakon početne doze ili jednokratne doze 4 mg zoledronske kiseline (vidjeti poglavlje 4.4).

Osteonekroza vilice

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze vilice, pretežno kod pacijenata s karcinomom liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je zoledronska kiselina (vidjeti poglavlje 4.4). Mnogi od tih pacijenata su također primali hemoterapiju i kortikosteroide i imali su znakove lokalne infekcije, uključujući osteomijelitis. Većina izvještaja se odnosi na pacijente s karcinomom nakon ekstrakcija zuba ili drugih stomatoloških operacija.

Fibrilacija atrijs

U jednom trogodišnjem, randomiziranom, dvostruko slijepom kontrolisanom ispitivanju u kojem je ocjenjivana djelotvornost i sigurnost zoledronske kiseline 5 mg jednom godišnje u odnosu na placebo u liječenju postmenopauzalne osteoporozе (PMO), ukupna incidencija fibrilacije atrijs je iznosila 2,5 % (96 od 3862) kod pacijentica koje su primale zoledronsku kiselinu 5 mg, odnosno 1,9 % (75 od 3852) kod pacijentica koje su primale placebo. Stopa ozbiljnih štetnih događaja fibrilacije atrijs iznosila je 1,3 % (51 od 3862) kod pacijentica koje su primale zoledronsku kiselinu 5 mg, odnosno 0,6 % (22 od 3852) kod pacijentica koje su primale placebo. Razlika opažena u ovom ispitivanju nije bila uočena u drugim ispitivanjima sa zoledronskom kiselinom, uključujući ona sa zoledronskom kiselinom 4 mg svake tri do četiri sedmice kod onkoloških pacijenata. Mehanizam koji dovodi do povećane incidencije fibrilacije atrijs u ovom jedinstvenom kliničkom ispitivanju nije poznat.

Reakcija akutne faze

Ova neželjena reakcija na lijek obuhvata grupu simptoma koji uključuju groznicu, mialgiju, glavobolju, bol u ekstremitetima, mučninu, povraćanje, proljev, artralgiiju i artritis sa posljedičnim oticanjem zglobova. Vrijeme pojave je ≤ 3 dana nakon infuzije zoledronske kiseline (korištene kako je naznačeno u poglavljima 4.2. i 4.2.), a reakcija se često opisuje terminima simptoma „sličnih gripi“ ili simptoma „nakon doziranja“.

Atipične frakture femura

Tokom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljene su sljedeće reakcije (učestalost je rijetka): atipične subtrohanterne i dijafizealne frakture femura (neželjena reakcija na klasu bisfosfonata).

Neželjene reakcije na lijek povezane sa hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan identifikovani rizik sa zoledronskom kiselinom u odobrenim indikacijama. Na osnovu revizije kako slučajeva u kliničkim ispitivanjima tako i slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet, postoji dovoljno dokaza za održavanje povezanosti između terapije zoledronskom kiselinom, prijavljenog događaja hipokalcemije, i posljedičnog nastanka srčane aritmije. Nadalje, postoje dokazi o povezanosti između hipokalcemije i posljedičnih neuroloških događaja prijavljenih u ovim slučajevima, uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju (pogledajte oblast 4.4.).

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Klinička iskustva s akutnim predoziranje zoledronskom kiselinom su ograničena. Prijavljena je pogrešna primjena doza do 48 mg zoledronske kiseline. Pacijenti koji su primili doze više od onih koje se preporučuju (vidjeti poglavlje 4.2), moraju se pažljivo pratiti, jer su opaženi poremećaji funkcije bubrega (uključujući zatajenje bubrega) i poremećaji elektrolita u serumu (uključujući kalcij, fosfor i magnezij). U slučaju hipokalcemije, treba primijeniti infuziju kalcij glukonata onako kako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati. ATC oznaka: M05BA08

Zoledronska kiselina pripada grupi bisfosfonata i djeluje primarno na kost. Ona je inhibitor resorpcije kostiju posredovane osteoklastima.

Selektivno djelovanje bisfosfonata na kost temelji se na njihovom visokom afinitetu prema mineraliziranoj kosti, međutim tačan molekularni mehanizam koji dovodi do inhibicije osteoklastične aktivnosti još nije jasan. U dugotrajnim animalnim studijama, zoledronska kiselina inhibira resorpciju kosti bez štetnog djelovanja na stvaranje, mineralizaciju ili mehanička svojstva kosti.

Pored toga što je jaki inhibitor resorpcije kostiju, zoledronska kiselina također ima nekoliko antitumorskih svojstava koja mogu doprinijeti njenoj općoj djelotvornosti u liječenju metastatskih promjena kostiju. U nekliničkim ispitivanjima pokazana su sljedeća svojstva:

- *In vivo*: inhibicija osteoklastične resorpcije kostiju koja mijenja mikrookolinu koštane srži, čineći je manje vodljivom za rast ćelija tumora, anti-angiogena i protivbolna aktivnost.
- *In vitro*: inhibicija proliferacije osteoblasta, direktna citostatična i pro-apoptična aktivnost na ćelije tumora, sinergistični citostatični učinak s drugim citostaticima, antiadhezijska/invazijska aktivnost.

Rezultati kliničkih ispitivanja u prevenciji događaja povezanih sa skeletom kod pacijenata sa uznapredovalom malignom bolešću koja uključuje promjene na kostima

Prvo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje upoređivalo je zoledronsku kiselinu 4 mg s placebo u prevenciji događaja povezanih sa skeletom (DPS) kod pacijenata s karcinomom prostate. Zoledronska kiselina u dozi od 4 mg je značajno smanjila proporciju pacijenata koji su doživjeli barem jedan događaj povezan sa skeletom, produžila je medijan vremena do pojave prvog događaja povezanog sa skeletom (DPS) za > 5 mjeseci i smanjila godišnju incidenciju događaja po pacijentu - stopu skeletnog morbiditeta (SSM). Analiza višestrukih događaja pokazala je smanjenje rizika za razvoj događaja povezanih sa skeletom za 36 % u grupi koja je primala zoledronsku kiselinu 4 mg u poređenju s placebo grupom. Pacijenti koji su primali zoledronsku kiselinu 4 mg prijavili su manje povećanje intenziteta bolova od onih koji su primali placebo, a razlike su postale značajne u 3, 9, 21 i 24 mjesecu. Manje pacijenata liječenih zoledronskom kiselinom u dozi od 4 mg je pretrpjelo patološke frakture. Učinci liječenja su bili manje naglašeni kod pacijenata s blastičnim lezijama. Rezultati djelotvornosti su prikazani u Tabeli 2.

U drugom ispitivanju koje je uključivalo solidne tumore, izuzev karcinoma dojke i prostate, zoledronska kiselina je u dozi od 4 mg značajno smanjila proporciju pacijenata s događajima povezanim sa skeletom i produžila medijan vremena do pojave prvog događaja povezanog sa skeletom za > 2 mjeseca te smanjila stopu skeletnog morbiditeta. Analiza višestrukih događaja je pokazala smanjenje rizika za razvoj događaja povezanih sa skeletom za 30,7 % u grupi sa zoledronskom kiselinom 4 mg u poređenju s placebo grupom. Rezultati djelotvornosti su prikazani u Tabeli 3.

Tabela 2: Rezultati djelotvornosti (pacijenti s karcinomom prostate koji primaju hormonsku terapiju)

	Bilo koji DPS (+TIH)		Frakture*		Radioterapija kosti	
	Zoledronska kiselina 4 mg	Placebo	Zoledronska kiselina 4 mg	Placebo	Zoledronska kiselina 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporcija pacijenata s DPS (%)	38	49	17	25	26	33
p-vrijednost	0,028		0,052		0,119	
Medijan vremena do pojave DPS (dani)	488	321	ND	ND	ND	640
p-vrijednost	0,009		0,020		0,055	
Stopa skeletnog morbiditeta	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-vrijednost	0,005		0,023		0,060	

Smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednost	0,002		NP		NP	

* Uključene vertebralne i nevertebralne frakture

** Podrazumijeva sve skeletne događaje, ukupan broj kao i vrijeme do svakog događaja tokom ispitivanja

ND Nije dostignuto

NP Nije primjenjivo

Tabela 3: Rezultati djelotvornosti (solidni tumori bez carcinoma dojke i prostate)

	Bilo koji DPS (+TIH)		Frakture*		Radioterapija kosti	
	Zoledronska kiselina 4 mg	Placebo	Zoledronska kiselina 4 mg	Placebo	Zoledronska kiselina 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporcija pacijenata s DPS (%)	39	48	16	22	29	34
p-vrijednost	0.039		0.064		0.173	
Medijan vremena do pojave DPS (dani)	236	155	ND	ND	424	307
p-vrijednost	0.009		0.020		0.079	
Stopa skeletnog morbiditeta	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
p-vrijednost	0.012		0.066		0.099	
Smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	30.7	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednost	0.003		NP		NP	

* Uključene vertebralne i nevertebralne frakture

** Podrazumijeva sve skeletne događaje, ukupan broj kao i vrijeme do svakog događaja tokom ispitivanja

ND Nije dostignuto

NP Nije primjenjivo

U trećem ispitivanju faze III, randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji, upoređivani su zoledronska kiselina 4 mg i pamidronat 90 mg svake tri do četiri sedmice, kod pacijenata s multiplim mijelomom ili karcinomom dojke i s najmanje jednom lezijom kosti. Rezultati su pokazali kako zoledronska kiselina 4 mg ima sličnu djelotvornost kao pamidronat 90 mg u prevenciji događaja povezanih sa skeletom. Analiza višestrukih događaja je pokazala značajno smanjenje rizika od 16 % kod pacijenata liječenih zoledronskom kiselinom 4 mg u poređenju sa pacijentima koji primaju pamidronat. Rezultati djelotvornosti su prikazani u Tabeli 4.

Tabela 4: Rezultati djelotvornosti (pacijenti s rakom dojke i multiplim mijelomom)

	Bilo koji DPS (+TIH)		Frakture*		Radioterapija kosti	
	Zoledronska kiselina 4 mg	Placebo	Zoledronska kiselina 4 mg	Placebo	Zoledronska kiselina 4 mg	Placebo
N	561	555	561	555	561	555
Proporcija pacijenata s DPS (%)	48	52	37	39	19	24

p-vrijednost	0.198		0.653		0.037	
Medijan vremena do pojave DPS (dani)	376	356	ND	714	ND	ND
p-vrijednost	0.151		0.672		0.026	
Stopa skeletnog morbiditeta	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
p-vrijednost	0.084		0.614		0.015	
Smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednost	0.030		NP		NP	

* Uključene vertebralne i nevertebralne frakture

** Podrazumijeva sve skeletne događaje, ukupan broj kao i vrijeme do svakog događaja tokom ispitivanja

ND Nije dostignuto

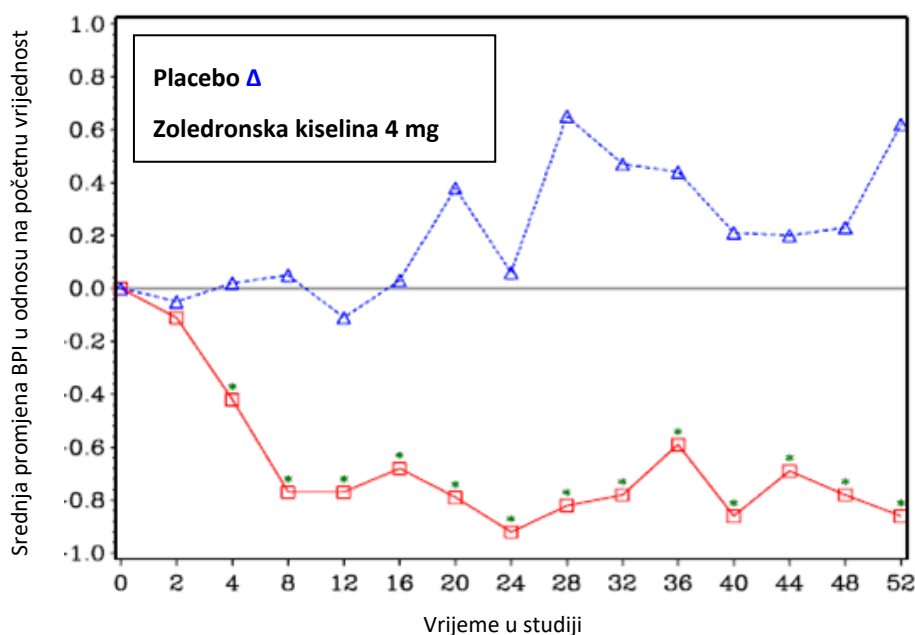
NP Nije primjenjivo

Zoledronska kiselina 4 mg je takođe ispitivana u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontrolisanom ispitivanju na 228 pacijenata sa dokazanim metastazama kostiju od karcinoma dojke, u svrhu procjene učinka 4 mg zoledronske kiseline na omjer stopa događaja povezanih sa skeletom (DPS), izračunat kao ukupni broj događaja povezanih sa skeletom (isključujući hiperkalcemiju i prilagođeno za prethodne frakture), podijeljeno s periodom ukupnog rizika. Pacijenti su primali ili 4 mg zoledronske kiseline ili placebo svake četiri sedmice tokom jedne godine. Pacijenti su bili ravnomjerno raspoređeni u grupu sa zoledronskom kiselinom i grupu sa placebom.

Stopa događaja povezanih sa skeletom (događaji/osoba godina) je bila 0,628 za zoledronsku kiselinu i 1,096 za placebo. Proporcija pacijenata s najmanje jednim događajem povezanim sa skeletom (isključujući hiperkalcemiju) je bila 29,8% u grupi koja je primala zoledronsku kiselinu u odnosu na 49,6% u placebo grupi ($p=0,003$). Medijan vremena do pojave prvog događaja povezanog sa skeletom nije postignut u grupi liječenoj zoledronskom kiselinom na kraju ispitivanja i bio je značajno duži u poređenju sa placebom ($p=0,007$). Zoledronska kiselina 4 mg je smanjila rizik od pojave događaja povezanih sa skeletom za 41% u analizi višestrukih događaja (omjer rizika = 0,59, $p=0,019$) u poređenju sa placebom.

U grupi liječenoj zoledronskom kiselinom, statistički značajno poboljšanje u pokazateljima boli (uz primjenu Kratkog upitnika o boli (Brief Pain Inventory - BPI)) opaženo je u četvrtoj sedmici i u svakoj sljedećoj tački u vremenu tokom studije, u poređenju sa placebom (Slika 1). Pokazatelj boli za zoledronsku kiselinu je stalno bio ispod početnih vrijednosti, a smanjenje bolova je bilo praćeno trendom smanjenja analgetskog pokazatelja.

Slika 1. Srednje promjene od početnih vrijednosti u pokazateljima BPI. Statistički značajne razlike su označene (*p<0,05) za poređenje između tretmana (zoledronska kiselina 4 mg u poređenju sa placeboom)



Rezultati kliničkih ispitivanja u liječenju tumorom inducirane hiperkalcemije

Klinička ispitivanja kod tumorom izazvane hiperkalcemije (TIH) pokazuju da učinak zoledronske kiseline karakteriše smanjenje nivoa serumskog kalcija i izlučivanjem kalcija urinom. U fazi I ispitivanja za određivanje terapijske doze, kod pacijenata s blagom do umjerenom tumorom izazvanom hiperkalcemijom, ispitivane djelotvorne doze bile su u rasponu od približno 1,2 - 2,5 mg.

Za procjenu učinaka zoledronske kiseline 4 mg u poređenju s pamidronatom 90 mg, rezultati dviju glavnih multicentričnih studija kod pacijenata s tumorom izazvanom hiperkalcemijom su bili kombinovani u unaprijed planiranoj analizi. Uočena je brža normalizacija korigovanog serumskog kalcija u 4. danu za zoledronsku kiselinu 8 mg i u 7. danu za zoledronsku kiselinu 4 mg i 8 mg. Primijećene su sljedeće stope odgovora:

Tabela 5: Proporcija potpunih odgovora po danima u kombinovanim studijama tumorom induciranih hiperkalcemija

	Dan 4	Dan 7	Dan 10
Zoledronska kiselina 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledronska kiselina 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

*p-vrijednosti u poređenju s pamidronatom

Medijan vremena do postizanja normokalcemije bio je 4 dana. Medijan vremena do relapsa (ponovno povećanje albuminom korigovanog serumskog kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) bio je 30 do 40 dana za pacijente liječene zoledronskom kiselinom u odnosu na 17 dana za one liječene pamidronatom 90 mg (p-vrijednosti: 0,001 za 4 mg i 0,007 za 8 mg zoledronske kiseline). Nije bilo statistički značajnih razlika između dvije doze zoledronske kiseline.

U kliničkim ispitivanjima, 69 pacijenata s relapsom ili refraktornih na početno liječenje (zoledronska kiselina 4 mg, 8 mg ili pamidronat 90 mg) bilo je ponovo liječeno s 8 mg zoledronske kiseline. Stopa

odgovora kod tih pacijenata bila je oko 52 %. Obzirom da su ti pacijenti ponovo liječeni samo dozom od 8 mg, nema raspoloživih podataka koji bi omogućili poređenje s dozom od 4 mg.

U kliničkim ispitivanjima na pacijentima s tumorom izazvanom hiperkalcemijom (TIH), ukupni profil sigurnosti među sve tri terapijske grupe (zoledronska kiselina 4 i 8 mg, te pamidronat 90 mg) je bio sličan po vrstama i težini.

Pedijatrijska populacija

Rezultati kliničkih ispitivanja liječenja teškog oblika osteogenesis imperfecte u pedijatrijskih pacijenata u dobi od 1 do 17 godina

Učinci intravenski primijenjene zoledronske kiseline u liječenju pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 1 do 17 godina) s teškim oblikom osteogenesis imperfecte (tipovi I, III i IV) bili su upoređivani s intravenski primijenjenim pamidronatom u jednom međunarodnom, multicentričnom, randomiziranom otvorenom ispitivanju u kojem je bilo liječeno 74 pacijenata u jednoj grupi i 76 pacijenata u drugoj grupi. Trajanje liječenja u ispitivanju je bilo 12 mjeseci, uz prethodno razdoblje probira od četiri do devet sedmica tokom kojeg su najmanje dvije sedmice uzimani dodaci u vidu vitamina D i elementarnog kalcija. U kliničkom programu su pacijenti u dobi od 1 do < 3 godine primali 0,025 mg/kg zoledronske kiseline (do najveće jednokratne doze od 0,35 mg) svaka 3 mjeseca, a pacijenti u dobi od 3 do 17 godina su primali 0,05 mg/kg zoledronske kiseline (do najveće jednokratne doze od 0,83 mg) svaka 3 mjeseca. Produženje ispitivanja je provedeno kako bi se ispitala dugotrajna opća i bubrežna sigurnost primjene zoledronske kiseline jedan ili dva puta godišnje tokom 12-mjesečnog produženog ispitivanja kod djece koja su završila liječenje zoledronskom kiselinom ili pamidronatom tokom jedne godine u osnovnom ispitivanju.

Primarni cilj ispitivanja je bio postotak promjene mineralne gustoće kosti (MGK) lumbalne kičme nakon 12 mjeseci liječenja u odnosu na početnu vrijednost. Procijenjeni učinci liječenja na mineralnu gustoću kosti su bili slični, ali dizajn ispitivanja nije bio dovoljno jasan da bi se utvrdilo da zoledronska kiselina nije manje djelotvorna. Naročito nije bilo jasnog dokaza djelotvornosti na učestalost fraktura ili na bolove. Štetni događaji prijeloma dugih kostiju donjih udova prijavljeni su kod približno 24 % (femur) i 14 % (tibija) zoledronskom kiselinom liječenih pacijenata u poređenju sa 12 % i 5 % pamidronatom liječenih pacijenata s teškom osteogenesis imperfectom, bez obzira na vrstu bolesti i uzroku, međutim ukupna incidencija fraktura je bila uporediva za pacijente liječene zoledronskom kiselinom i pamidronatom: 43 % (32/74) nasuprot 41 % (31/76). Interpretaciju rizika od frakture otežava činjenica kako su frakture česti događaji kod pacijenata s teškim oblikom osteogenesis imperfecte, jer je to dio patološkog procesa.

Vrste neželjenih reakcija opaženih u ovoj populaciji bile su slične onima viđenim kod odraslih sa uznapredovalim malignim bolestima koje zahvataju kost (vidjeti poglavlje 4.8). U Tabeli 6 su prikazane neželjene reakcije razvrstane prema učestalosti. Korištena je sljedeća uobičajena klasifikacija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 6: Neželjene reakcije opažene kod pedijatrijskih pacijenata s teškim oblikom osteogenesis imperfecte¹

<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Često:	Glavobolja
<i>Srčani poremećaji</i>	
Često:	Tahikardija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
Često:	Nazofaringitis
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	

Vrlo često:	Povraćanje, mučnina
Često:	Bol u abdomenu
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Često:	Bol u ekstremitetima, artralgiya, mišićno-koštani bol
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Vrlo često:	Groznica, umor
Često:	Reakcija akutne faze, bol
<i>Pretrage</i>	
Vrlo često:	Hipokalcemija
Često:	Hipofosfatemija

¹ Štetni događaji s učestalošću pojave < 5 % bili su medicinski procijenjeni i pokazano je da su ti slučajevi u skladu s dobro utvrđenim profilom sigurnosti zoledronske kiseline kako je navedeno u poglavljima 4.1 i 4.2 (vidjeti poglavlje 4.8).

Izgleda kako je zoledronska kiselina kod pedijatrijskih pacijenata s teškim oblikom osteogenesis imperfectae povezana s izraženijim rizikom za reakciju akutne faze, hipokalcemiju i neobjašnjenu tahikardiju u poređenju s pamidronatom, ali ova razlika opada nakon sljedećih infuzija.

Evropska agencija za lijekove je ukinula obavezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži zoledronsku kiselinu u svim podgrupama pedijatrijske populacije pri liječenju tumorom inducirane hiperkalcemije i prevenciji događaja povezanih sa skeletom kod pacijenata s uznapredovalom malignom bolešću koja zahvata kost (vidjeti poglavlje 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Jednokratnim i višekratnim 5-minutnim i 15-minutnim infuzijama 2, 4, 8 i 16 mg zoledronske kiseline kod 64 pacijenata s metastazama u kosti dobiveni su sljedeći farmakokinetički podaci, za koje se utvrdilo da ovise o dozi.

Nakon uvođenja infuzije zoledronske kiseline, koncentracije te kiseline u plazmi brzo su se povećavale postižući vršnu vrijednost na kraju perioda infuzije, nakon čega je slijedio brzi pad na < 10 % vršne vrijednosti nakon 4 sata i < 1 % vršne vrijednosti nakon 24 sata, te produženi period vrlo niskih koncentracija koje nisu prelazile 0,1 % vršnih razina prije druge infuzije zoledronske kiseline 28.dana.

Intravenski primijenjena zoledronska kiselina eliminiše se trofaznim procesom: brzi dvofazni nestanak iz sistemske cirkulacije, uz poluvremena $t_{1/2\alpha}$ od 0,24 i $t_{1/2\beta}$ od 1,87 sati, nakon čega slijedi duga faza eliminacije s terminalnim poluvremenom eliminacije $t_{1/2\gamma}$ od 146 sati. Nakon primjene višestrukih doza svakih 28 dana nije došlo do nakupljanja zoledronske kiseline u plazmi. Zoledronska kiselina se ne metabolizira i izlučuje se nepromijenjena putem bubrega. Tokom prva 24 sata, 39 ± 16 % primijenjene doze nalazi se u mokraći, dok se ostatak uglavnom veže na koštano tkivo. Iz koštanog tkiva se oslobađa vrlo sporo u sistemska cirkulaciju i eliminiše se putem bubrega. Ukupan tjelesni klirens iznosi $5,04 \pm 2,5$ l/h, nezavisno od doze, a na njega ne utiču pol, starost, rasa i tjelesna težina. Produženje trajanja infuzije s 5 na 15 minuta uzrokovalo je 30 %-tno smanjenje koncentracije zoledronske kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo učinka na površinu ispod krivulje ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu. Vrijeme infuzije od 20 minuta omogućava prihvatljive vršne koncentracije u plazmi bez povećanog rizika od toksičnosti po bubrege. Varijabilnost među pacijentima u farmakokinetičkim parametrima zoledronske kiseline bila je velika, kao što je primijećeno i kod drugih bisfosfonata.

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za zoledronsku kiselinu kod pacijenata s hiperkalcemijom ili insuficijencijom jetre. Zoledronska kiselina ne inhibira humane P450 enzime in vitro, ne pokazuje biotransformaciju, a u animalnim studijama je < 3 % primijenjene doze nađeno u fecesu, što govori da funkcija jetre u farmakokinetici zoledronske kiseline nema značajnu ulogu.

Bubrežni klirens zoledronske kiseline upoređen je s klirensom kreatinina, pri čemu je bubrežni klirens predstavljao 75 ± 33 % klirensa kreatinina, što je pokazalo srednju vrijednost od 84 ± 29 ml/min (raspon od 22 do 143 ml/min) kod 64 ispitivana pacijenta s malignom bolešću. Populacijska analiza pokazuje da bi za pacijenta s klirensom kreatinina od 20 ml/min (teško oštećenje funkcije bubrega), ili 50 ml/min (umjereno oštećenje), odgovarajući predviđeni klirens zoledronske kiseline bio 37 %, odnosno 72 %, od onoga kod pacijenata koji ima klirens kreatinina od 84 ml/min. Dostupni su samo ograničeni farmakokinetički podaci za pacijente s teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

U in vitro studiji, zoledronska kiselina je pokazala mali afinitet za ćelijske komponente humane krvi, sa srednji omjerom koncentracije u krvi u odnosu na koncentraciju u plazmi od 0,59 u koncentracijskom opsegu od 30 mg/ml do 5000 mg/ml. Vežanje na bjelančevine plazme je nisko, sa nevezanim dijelom od 60% pri 2 mg/ml do 77% pri 2000 mg/ml zoledronske kiseline.

Posebne populacije

Pedijatrijski pacijenti

Ograničeni farmakokinetički podaci kod djece s teškim oblikom osteogenesis imperfecte sugeriraju da je farmakokinetika zoledronske kiseline u djece u dobi od 3 do 17 godina slična farmakokinetici kod odraslih pri sličnom nivou doze u mg/kg. Izgleda kako starost, tjelesna težina, pol i klirens kreatinina ne utiču na sistemsku izloženost zoledronskoj kiselini.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Kod miševa je najviša neletalna pojedinačna intravenska doza bila 10 mg/kg tjelesne težine, a kod pacova 0,6 mg/kg.

Subhronična i hronična toksičnost

Podnošenje zoledronske kiseline je bilo dobro kada je primijenjena subkutano kod pacova i intravenski kod pasa u dozama do 0,02 mg/kg dnevno tokom četiri sedmice. Primjena 0,001 mg/kg/dan subkutano kod pacova i 0,005 mg/kg intravenski jednom svaka dva do tri dana kod pasa u trajanju do 52 sedmice, takođe je bila dobro podnošena.

Najčešći nalaz u ispitivanjima s ponovljenim dozama sastojao se od povećanja primarne spongioze u metafizama dugih kostiju kod životinja u rastu pri gotovo svim dozama, nalaz koji je odražavao farmakološko antiresorpcijsko djelovanje ovog hemijskog jedinjenja.

U dugotrajnim ispitivanjima ponavljanih parenteralnih doza na životinjama uočene su uske granice sigurnosti vezane uz djelovanje na bubrege, ali kumulativno, nivoi na kojima nisu uočeni štetni događaji u ispitivanjima pojedinačnih (1,6 mg/kg) kao i višestrukih doza do jednog mjeseca (0,06-0,6 mg/kg/dan) nisu ukazivali na uticaj na bubrege u jednakim ili dozama koje prelaze najviše planirane terapijske doze kod ljudi. Dugotrajna primjena ponavljanih doza ekvivalentnih najvišim dozama namijenjenim ljudima dovela je do toksičnih učinaka na drugim organima, uključujući probavni trakt, jetru, slezenu i pluća, kao i mjesta primjene intravenske injekcije.

Reproduktivna toksičnost

Zoledronska kiselina je bila teratogena kod pacova pri subkutanim dozama $\geq 0,2$ mg/kg. Iako kod zečeva nije opažena teratogenost ili fetotoksičnost, ustanovljena je toksičnost za majku. Kod pacova je primijećena distocija pri najmanjoj ispitivanoj dozi (0,01 mg/kg tjelesne težine).

Mutagenost i karcinogeni potencijal

Zoledronska kiselina se u provedenim ispitivanjima mutagenosti nije pokazala mutagenom, dok ispitivanje karcinogenosti nije dalo nikakav dokaz karcinogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Manitol

Natrij citrat

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Kako bi se izbjegle moguće inkompatibilnosti, Zoledronska kiselina koncentrat se mora razrijediti sa 0,9% m/V rastvorom natrij hlorida ili 5% m/V rastvorom glukoze.

Ovaj lijek se ne smije miješati s kalcijem ili drugim infuzijskim rastvorima koje sadrže dvovalentne katione kao što je rastvor Ringerovog laktata, te se mora primijeniti kao odvojena intravenska infuzija u zasebnoj infuzijskoj liniji.

6.3. Rok trajanja

Tri godine.

Nakon razrjeđivanja: pokazana je hemijska i fizička stabilnost lijeka nakon otvaranja bočice tokom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog gledišta, razrijeđeni rastvor za infuziju se treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja lijeka nakon otvaranja bočice do korištenja su odgovornost korisnika i po pravilu ne bi trebali biti duži od 24 sati na temperaturi od 2°C do 8°C. Rastvor iz hladnjaka se mora zagrijati na sobnu temperaturu prije primjene.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Za ovaj lijek nisu potrebni posebni uslovi čuvanja (čuvati na temperaturi do 25 °C). Za uslove čuvanja razrijeđenog lijeka, vidjeti poglavlje 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Plastična bočica od bezbojnog poplilpropilena zatvorena brombutilnim gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s plastičnom „flip-off“ kapičom.

Pakovanja sadrže 1, 4 ili 10 plastičnih bočica.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere opreza pri odlaganju neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Prije primjene, 5,0 ml koncentrata iz jedne bočice ili potrebni volumen koncentrata koji je izvučen mora se dodatno razrijediti sa 100 ml infuzijske otopine koja ne sadrži kalcij (0,9 % m/V rastvor natrij hlorida ili 5 % m/V rastvor glukoze).

Studije sa staklenim bocama, kao i sa nekoliko vrsta spremnika napravljenih od polivinilhlorida, polietilena i polipropilena (već napunjenih 0,9 % m/V rastvorom natrij hlorida ili 5 % m/V rastvorom glukoze), nisu pokazale inkompatibilnost sa Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi.

Dodatne informacije o rukovanju Zoledronskom kiselinom Fresenius Kabi, uključujući smjernice o pripremi smanjenih doza, pružene su u poglavlju 4.2.

Tokom pripreme infuzije moraju se primjenjivati aseptičke metode. Samo za jednokratnu primjenu.

Smije se koristiti samo bistar rastvor u kojem nema čestica i koji nije promijenio boju. Medicinskom osoblju se savjetuje da ne baca neiskorišteni sadržaj lijeka Zoledronske kiseline Fresenius Kabi putem kanalizacionog sistema za domaćinstva. Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Proizvođač (administrativno sjedište)

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36, A-8055 Grac, Austrija

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja u promet)

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36, A-8055 Grac, Austrija

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet

Amicus Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, 71000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Zoledronska kiselina Fresenius Kabi 4mg/5ml, 10 x 5 ml: 04-07.3-2-3647/21 od 20.10.2021.
Zoledronska kiselina Fresenius Kabi 4mg/5ml, 4 x 5 ml: 04-07.3-2-3646/21 od 20.10.2021.
Zoledronska kiselina Fresenius Kabi 4mg/5ml, 1 x 5 ml: 04-07.3-2-3645/21 od 20.10.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA : 20.06.2025.