

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Δ Ronix 4 mg/5 mL
koncentrat za rastvor za infuziju

zoledronska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži:
4 mg zoledronske kiseline (u obliku 4,264 mg monohidrata zoledronske kiseline).

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.
Bistar, bezbojan rastvor u bočici od 5 mL.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

4.2 Doziranje i način primjene

Ronix pacijentima smiju propisivati i primjenjivati samo zdravstveni radnici sa iskustvom u intravenskoj primjeni bisfosfonata.
Pacijentima koji se liječe lijekom Ronix potrebno je dati uputstvo za pacijenta i karticu sa podsjetnikom za pacijenta.

Doziranje

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

Odrasli i starije osobe

Za prevenciju događaja povezanih sa skeletom kod pacijenata sa uznapredovalim malignim bolestima koj zahvataju kosti preporučena doza iznosi 4 mg zoledronske kiseline svake 3 do 4 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 sa metastazama na kostima u cilju prevencije događaja povezanih sa skeletom, potrebno je uzeti u obzir činjenicu da će terapijski učinak nastupiti tek za 2 do 3 mjeseca.

Liječenje tumorom inducirane hiperkalcemije

Odrasli i starije osobe

Preporučena doza kod hiperkalcemije (albuminom korigovan serumski kalcijum > 12,0 mg/dL ili 3,0 mmol/L) je jednokratna doza od 4 mg zoledronske kiseline.

Oštećenje funkcije bubrega

Tumorom inducirana hiperkalcemija:

Liječenje lijekom Ronix pacijenata sa tumorom induciranom hiperkalcemijom koji takođe imaju teško oštećenje bubrega, treba uzeti u obzir tek poslije procjene rizika i koristi od liječenja.

Pacijenti sa serumskim kreatininom $> 400 \mu\text{mol/L}$ ili $> 4,5 \text{ mg/dL}$ bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa tumorom induciranom hiperkalcemijom čiji je serumski kreatinin $< 400 \mu\text{mol/L}$ ili $< 4,5 \text{ mg/dL}$ (pogledati dio 4.4).

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

Prilikom započinjanja liječenja lijekom Ronix kod pacijenata sa multiplim mijelomom ili metastatskim lezijama na kostima, zbog solidnih tumora, treba odrediti serumski kreatinin i klirens kreatinina (CLCr). Klirens kreatinina se izračunava na osnovu serumskog kreatinina pomoću *Cockcroft-Gaultove* formule. Ronix se ne preporučuje pacijentima koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega prije započinjanja terapije, definisano za ovu populaciju kao $\text{CLCr} < 30 \text{ mL/min}$. U kliničkim ispitivanjima sa zoledronskom kiselinom, bili su isključeni pacijenti sa serumskim kreatininom $> 265 \text{ mikromol/L}$ ili $> 3,0 \text{ mg/dL}$.

Kod pacijenata sa metastazama na kostima koji prije početka terapije imaju blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega, definisano za ovu populaciju kao klirens kreatinina $30\text{-}60 \text{ mL/min}$, preporučuju se sljedeće doze lijeka Ronix (pogledati dio 4.4):

Početne vrijednosti klirensa kreatinina (mL/min)	Preporučena doza lijeka Ronix
> 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 bile izračunate prema pretpostavljenoj ciljnoj vrednosti AUC-a od 0,66 ($\text{mg}\cdot\text{h/L}$) (klirens kreatinina = 75 mL/min). Očekuje se da se smanjenjem doza kod pacijenata sa oštećenjem bubrega postignu iste vrijednosti AUC kao kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 75 mL/min .

Nakon uvođenja terapije, treba određivati serumski kreatinin prije primjene svake doze lijeka Ronix, a liječenje treba obustaviti ako je došlo do pogoršanja bubrežne funkcije. U kliničkim ispitivanjima, pogoršanje bubrežne funkcije je bilo definisano na sljedeći način:

- Za pacijente sa normalnom početnom vrijednošću kreatinina u serumu ($< 1,4 \text{ mg/dL}$ ili $< 124 \mu\text{mol/L}$), porast od $0,5 \text{ mg/dL}$ ili $44 \mu\text{mol/L}$;
- Za pacijente sa poremećajem početne vrijednosti kreatinina u serumu ($> 1,4 \text{ mg/dL}$ ili $124 \mu\text{mol/L}$), porast od $1,0 \text{ mg/dL}$ 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 (pogledati dio 4.4). Liječenje lijekom Ronix trebalo bi ponovo započeti sa istom dozom kao i prije prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ronix kod djece uzrasta od 1 do 17 godina nisu bile ustanovljenw. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Lijek Ronix, 4 mg, koncentrat za rastvor za infuziju razblažen u 100 mL (pogledati dio 6.6.) primjenjuje se kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta.

Kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuju se smanjene doze lijeka Ronix (pogledati dio „Doziranje“ iznad i dio 4.4.)

Uputstva za pripremanje smanjenih doza lijeka Ronix:

Izvučite potrebnu količinu koncentrata, na slijedeći način:

- 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 uputstvo o razrjeđivanju lijeka prije primjene pogledati dio 6.6.

Izvučena količina koncentrata mora se zatim razblažiti u 100 mL sterilnog 0,9% rastvora natrijum hlorida ili 5% rastvora glukoze. Doza se mora primijeniti kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta.

Ronix se ne smije miješati sa kalcijem ili drugim infuzijskim rastvorima koji sadrže dvovalentne katione kao što je rastvor Ringerovog laktata i treba da se primjenjuje kao jednokratna intravenska infuzija kroz posebnu intravensku liniju.

Pacijenti moraju biti dobro hidrirani prije i nakon primjene lijeka Ronix.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu, druge bisfosfonate ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- Dojenju (pogledati dio 4.6.)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Opšte

Prije primjene lijeka Ronix treba procijeniti jesu li pacijenti odgovarajuće hidrirani.

Prekomjerna hidracija treba da se izbjegava kod pacijenata kod kojih postoji rizik od zatajenja srca.

Standardni metabolički parametri upovezani sa hiperkalcemijom, kao što su serumski nivoi kalcija, fosfata i magnezija trebaju biti pažljivo praćeni nakon početka terapije lijekom Ronix. Ako se pojave hipokalcemija, hipofosfatemija ili hipomagnezijemija, može biti neophodna kratkotrajna nadomjesna terapija. Pacijenti sa neliječenom hiperkalcemijom generalno imaju neki stepen oštećenja funkcije bubrega, zbog čega treba razmotriti pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Ronix sadrži istu aktivnu supstancu, zoledronsku kiselinu, kao i lijekovi koji se koriste u terapiji osteoporoze i Pegetove bolesti. Pacijent koji se liječe lijekom Ronix ne smiju se istovremeno liječiti drugim lijekovima koji sadrže zoledronsku kiselinu ili bilo kojim drugim bisfosfonatima, s obzirom na to da su kombinirani efekti ovih lijekova nepoznati.

Bubrežna insuficijencija

Pacijente sa tumorom induciranom hiperkalcemijom koji takođe imaju dokazano oštećenje funkcije bubrega, treba na odgovarajući način procijeniti nadmašuje li potencijalna korist od nastavka liječenja mogući rizik.

Prilikom odlučivanja o liječenju pacijenata sa metastazama na kostima u cilju prevencije događaja povezanih sa skeletom treba uzeti u obzir činjenicu da će početak terapijskog efekta nastupiti tek za 2 do 3 mjeseca.

Zoledronska kiselina povezana je sa slučajevima bubrežne disfunkcije. Faktori koji mogu da povećaju mogućnost za pogoršanje funkcije bubrega su dehidracija, postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse primjene lijeka Ronix ili drugih bisfosfonata, kao i upotreba drugih nefrotoksičnih lijekova.

Iako je rizik manji ako se doza od 4 mg lijeka Ronix primjenjuje najmanje 15 minuta, pogoršanje funkcije bubrega može još uvijek da se javi. Poslije početne ili jednokratne doze lijeka Ronix u dozi od 4mg, prijavljivani su slučajevi pogoršanja funkcije bubrega, progresije do bubrežne insuficijencije i dijaliza. Iako rjeđe može se javiti porast kreatinina u serumu kod pacijenata tokom hronične primjene lijeka Ronix u preporučenim dozama za prevenciju događaja povezanih sa skeletom.

Prije svake doze lijeka Ronix pacijentima treba odrediti nivo kreatinina u serumu. Kod pacijenata sa metastazama na kostima i sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, preporučuju se započeti liječenje nižim dozama lijeka Ronix. Kod pacijenata kojima se tokom terapije utvrdi pogoršanje bubrežne funkcije, treba prekinuti primjenu lijeka Ronix. Terapija treba ponovo da se započne samo kada se nivo kreatinina u serumu vrati unutar 10% od početnih vrijednosti. Liječenje lijekom Ronix treba nastaviti istom dozom koja se davala prije prekida liječenja.

S obzirom na nedostatak kliničkih podataka o sigurnosti primjene kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (u kliničkim ispitivanjima definiran kao serumski kreatinin ≥ 400 mikromol/L ili $\geq 4,5$ mg/dL kod pacijenata sa tumorom induciranom hiperkalcemijom, odnosno ≥ 265 mikromol/L ili $\geq 3,0$ mg/dL kod pacijenata sa karcinomom i metastazama na kostima), na početku liječenja, te samo ograničene farmakokinetičke podatke kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega na početku liječenja (klirens kreatinina <30 ml/min), primjena lijeka Ronix se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Insuficijencija jetre

Obzirom da postoje samo ograničeni klinički podaci za pacijente sa teškom insuficijencijom jetre, ne mogu se dati konkretne preporuke za ovu populaciju pacijenata.

Osteonekroza

Osteonekroza vilice (ONJ)

Osteonekroza vilice zabilježena je manje često u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su primali zoledronsku kiselinu. Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet i literatura ukazuju na veću učestalost prijavljivanja osteonekroze vilice na temelju tipa tumora (uznapredovali karcinom dojke, multipli mijelom). Ispitivanje je pokazalo da je učestalost osteonekroze vilice bila viša kod pacijenata sa mijelomom u poređenju sa ostalim vrstama karcinoma (pogledati dio 5.1).

Kod pacijenata koji imaju nezarasle otvorene lezije mekog tkiva u ustima, treba odložiti početak terapije ili novi ciklus terapije, osim u hitnim medicinskim situacijama. Prije početka terapije bisfosfonatima, kod pacijenata sa istovremenim faktorima rizika, preporučuje se stomatološki pregled uz obavljanje odgovarajućih preventivnih stomatoloških zahvata i individualna procjena koristi i rizika.

Prilikom procjene rizika od razvoja osteonekroze vilice, treba uzeti u obzir sljedeće faktore rizika:

- Potentnost bisfosfonata (veći rizik kod visoko potentnih jedinjenja), način primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu bisfosfonata.
- Karcinom, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- Istovremene terapije: hemoterapija, inhibitori angiogeneze (pogledati dio 4.5), radioterapija vrata i glave, kortikosteroidi.
- Bolest zuba u anamnezi, lošu oralnu higijenu, parodontopatija, invazivni stomatološki zahvati (npr. vađenje zuba) i zubnu protezu koja loše prijanja.

Tokom liječenja lijekom Ronix, sve pacijente treba posavjetovati da održavaju dobru oralnu higijenu, idu na redovne preglede i kontrole kod stomatologa i odmah prijave sve oralne simptome kao što su pokretljivost zuba, bol ili otok, ili ranice koje ne zarastaju ili sekreciju. Tokom liječenja, invazivne

stomatološke zahvate treba raditi samo nakon pažljivog razmatranja i trebalo bi ih izbjegavati neposredno prije ili nakon primjene lijeka Ronix.

Kod pacijenata kod kojih se razvila osteonekroza vilice dok su na terapiji bisfosfonatima, stomatološka hirurška intervencija može da pogorša stanje. Nema raspoloživih podataka koji ukazuju na to da li prekid terapije bisfosfonatima kod pacijenata kojima su potrebne stomatološke procedure, smanjuje rizik od osteonekroze vilice.

Plan postupanja kod pacijenata kod kojih se razvije osteonekroza vilice treba da bude određen u bliskoj saradnji lekara i stomatologa ili oralnog hirurga sa iskustvom u liječenju osteonekroze vilice. Kada je moguće treba razmotriti privremeni prekid terapije zoledronskom kiselinom dok se stanje ne popravi i dok se ne ublaže prateći faktori rizika.

Osteonekroza drugih anatomskih mjesta

Osteonekroza spoljašnjeg auditornog kanala je bila prijavljena kod primjene bisfosfonata, uglavnom povezana sa dugotrajnom terapijom. Mogući faktori rizika za osteonekrozu spoljašnjeg auditornog kanala uključuju primjenu steroida i hemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika kao što su infekcija ili trauma. Mogućnost osteonekroze spoljašnjeg auditornog kanala bi trebalo uzeti u obzir kod pacijenata koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvataju uho uključujući hronične infekcije uha.

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

Mišićnoskeletni bol

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljivani su slučajevi teškog i povremeno onesposobljavajućeg bola u kostima, zglobovima, i/ili mišićima kod pacijenata koji su uzimali lijek Ronix. Međutim, takve prijave nisu bile česte. Vrijeme do pojave simptoma variralo je od jednog dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. Većina pacijenata je imala olakšanje od simptoma poslije prestanka terapije. Kod manje grupe pacijenata simptomi su se ponovo pojavili kod ponovne primjene zoledronske kiseline ili drugog bisfosfonata.

Atipične frakture bedrene kosti

Kod terapije bisfosfonatima prijavljivane su atipične suprohanterične i dijafizalne frakture bedrene kosti, prvenstveno kod pacijenta koji primaju dugotrajnu terapiju zbog osteoporoze. Ove poprečne ili kratke dijagonalne frakture se mogu pojaviti bilo gdje na bedrenoj kosti odmah ispod malog trohantera do odmah iznad suprakondilarne izbočine. Ove frakture se javljaju ili u slučaju kada nema traume ili kod minimalne traume, i neki pacijenti osećaju bol u butini ili preponi, koji je često povezan sa radiološkim nalazom stres fraktura, sedmicama do mjesecima prije nego što se ispolji kompletna fraktura bedrene kosti. Frakture su često obostrane; tako da se mora pregledati i bedrena kost druge noge kod pacijenata koji su na terapiji bisfosfonatima i koji su imali frakturu vrata bedrene kosti. Prijavljivano je takođe sporo zarastanje ovih fraktura. Prekid terapije bisfosfonatima kod pacijenata za koje se sumnja da imaju atipičnu frakturu bedrene kosti trebalo bi razmotriti u toku procjene omjera koristi i rizika liječenja kod pojedinačnog pacijenta.

Tokom liječenja lijekom Ronix pacijente bi trebalo savjetovati da prijave bilo kakav bol u natkoljenici, kuku ili preponama i svaki pacijent kod koga se jave ovi simptomi se mora pregledati zbog nekompletne frakture bedrene kosti.

Hipokalcemija

Kod pacijenata koji su liječeni zoledronskom kiselinom zabilježena je hipokalcemija. Srčane aritmije i neurološki neželjeni događaji (uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju) zabilježeni su kao posljedica teške hipokalcemije. Prijavljeni su slučajevi teške hipokalcemije koji su zahtijevali hospitalizaciju. U nekim slučajevima, hipokalcemija može biti opasna po život (pogledati dio 4.8). Savjetuje se oprez kada se lijek Ronix primjenjuje sa lijekovima koji dovode do hipokalcemije; jer ti

lijekovi mogu dovesti do teške hipokalcemije sa sinergističkim efektom (pogledati dio 4.5). Prije uvođenja terapije lijekom Ronix, potrebno je odrediti nivo kalcija u serumu i korigovati hipokalcemiju. Pacijentima treba davati adekvatne količine nadomjestaka kalcija i vitamina D.

Ronix sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23mg) natrijuma po dozi, tj. u osnovi ne sadrži natrijum. Međutim ako se fiziološki rastvor (0,9%-tni rastvor natrijum hlorida) koristi za razrjeđivanje lijeka Ronix prije primjene, tada bi doza primljenog natrija bila viša.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkim ispitivanjima zoledronska kiselina se primjenjivala istovremeno sa često primjenjivanim citostaticima, diureticima, antibioticima i analgeticima bez klinički značajnih interakcija. Zoledronska kiselina pokazuje slabo vezivanje za proteine plazme i ne inhibira humane enzime P450 *in vitro* (pogledati dio 5.2), ali nisu provedena službena klinička ispitivanja interakcija.

Savjetuje se oprez kod primjene bisfosfonata sa aminoglikozidima, kalcitoninom ili diureticima Henleove petlje, jer ovi lijekovi tokom dužeg perioda mogu imati aditivni efekat, koji rezultira nižim nivoom serumskog kalcija više nego što je potrebno (pogledati dio 4.4).

Potreban je oprez kod primjene lijeka Ronix sa drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima. Takođe treba obratiti pažnju i na mogućnost razvoja hipomagnezijemija tokom liječenja.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, rizik od razvoja bubrežne disfunkcije može biti povećan kada se lijek Ronix koristi u kombinaciji sa talidomidom.

Savjetuje se oprez prilikom primjene lijeka Ronix sa lijekovima koji imaju antiangiogeno dejstvo, jer je uočena povećana učestalost osteonekroze vilice kod pacijenata koji su istovremeno liječeni tim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni zoledronske kiseline kod trudnica. Reproductivna ispitivanja zoledronske kiseline kod životinja pokazala su reproductivnu toksičnost (pogledati dio 5.3). Nije poznat mogući rizik kod ljudi. Ronix se ne smije primjenjivati tokom trudnoće. Ženama reproductivne dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju trudnoću.

Dojenje

Nije poznato da li se zoledronska kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Lijek Ronix je kontraindikovao kod žena koje doje (pogledati dio 4.3).

Plodnost

Potencijalna neželjena dejstva zoledronske kiseline na plodnost roditelja i F1 generaciju su procjenjivani na pacovima. To je dovelo do pojačanih farmakoloških efekata za koje se smatra da su povezani sa inhibicijom metabolizma kalcija u kostima od strane jedinjenja, a što dovodi do hipokalcemije u periodu okota, sa klasnim efektom bisfosfonata, distocijom i ranim završetkom ispitivanja.

Zbog toga ovi rezultati ne omogućavaju da se utvrdi konačni učinak zoledronske kiseline na plodnost kod ljudi.

4.7 Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

Neželjena dejstva kao što su omaglica i somnolencija, mogu imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama, zbog toga je neophodno biti oprezan kada se zoledronska kiselina koristi u isto vrijeme tokom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Unutar tri dana od primjene zoledronske kiseline, često je bila prijavljivana reakcija akutne faze, sa simptomima koji uključuju bolove u kostima, povišenu tjelesnu temperaturu, umor, artralgiu, mialgiu, ukočenost i artritis sa posljedičnim otokom zglobova; ti simptomi obično nestaju tokom nekoliko dana (pogledati opis odabranih neželjenih dejstava).

Utvrđeni su sljedeći važni rizici primjene zoledronske kiseline u odobrenim indikacijama: oštećenje funkcije bubrega, osteonekroza vilice, reakcija akutne faze, hipokalcemija, fibrilacija atrijske, anafilaktična reakcija, intersticijska bolest pluća. Učestalosti za svako od ovih neželjenih dejstava je prikazana u tabeli 1.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Sljedeća neželjena dejstva navedena u Tabeli 1, prikupljena su iz kliničkih ispitivanja i izvještaja nakon stavljanja lijeka u promet, uglavnom kod hroničnog liječenja sa 4 mg zoledronske kiseline.

Tabela 1

Neželjena dejstva su rangirana prema njihovoj učestalosti, Prema slijedećoj konvenciji, s time da su prvo navedena najčešća neželjena dejstva:

vrlo česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česta ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), vrlo rijetka ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
česta:	anemija
manje česta:	trombocitopenija, leukopenija
rijetka:	pancitopenija
Poremećaji imunološkog sistema	
manje česta:	reakcija preosjetljivosti
rijetka:	Angioneurotski edem
Psihijatrijski poremećaji	
manje česta:	anksioznost, poremećaj spavanja
rijetka:	konfuzija
Poremećaji nervnog sistema	
česta:	glavobolja
manje česta:	omaglica, parestezija, poremećaj ukusa, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija
vrlo rijetka:	konvulzije, hipoestezija i tetanija (kao posljedica hipokalcemije)
Poremećaji oka	
česta:	konjuktivitis
manje česta:	zamućen vid, skleritis, upala orbite
rijetka:	uveitis
vrlo rijetka:	episkleritis
Srčani poremećaji	
manje česta:	hipertenzija, hipotenzija, fibrilacija atrijske, hipotenzija koja dovodi do sinkope ili

	cirkulatornog kolapsa
rijetka:	bradikardija, srčana aritmija (kao posljedica hipokalcemije)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
manje česta:	dispneja, kašalj, bronhokonstrikcija
rijetka:	intersticijska bolest pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
česta:	mučnina, povraćanje, smanjen apetit
manje česta:	dijareja, konstipacija, abdominalni bol, dispepsija, stomatitis, suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
manje česta:	svrbež, osip (uključujući eritematozni i makularni osip), pojačano znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
česta:	bol u kostima, mialgija, artralgiya, opšti bol
manje česta:	osteonekroza vilice, grčevi u mišićima
vrlo rijetka:	osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala (neželjeno dejstvo klase bisfosfonata) i drugih anatomskih mjesta uključujući bedrenu kost i kuk
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
česta:	oštećenje funkcije bubrega
manje rijetka:	akutna bubrežna insuficijencija, hematurija, proteinurija
rijetka:	stečeni <i>Fankonijev</i> sindrom
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
česta:	povišena tjelesna temperatura, sindrom sličan gripu (uključujući umor, ukočenost, slabost i crvenilo uz osjećaj vrućine)
manje česta:	astenija, periferni edem, reakcije na mjestu primjene (uključujući bol, iritaciju, otok, induraciju), bol u grudima, povećanje tjelesne težine, anafilaktička reakcija/šok, urtikarija
rijetka:	artritis i oticanje zglobova kao simptomi reakcije akutne faze
Pretrage	
vrlo česta:	hipofosfatemija
česta:	porast nivoa kreatinina i ureje u krvi, hipokalcemija
manje česta:	hipomagnezijemija, hipokalemija
rijetka:	hiperkalemija, hipernatrijemija

Opis odabranih neželjenih dejstava

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena zoledronske kiseline je bila povezana sa izveštajima o poremećaju funkcije bubrega. U objedinjenoj analizi podataka o sigurnosti iz registracionih ispitivanja zoledronske kiseline u prevenciji događaja povezanih sa skeletom kod pacijenata sa uznapredovalim malignim bolestima koje uključuju kosti, učestalost bubrežnih neželjenih dejstava za koje se sumnja da su povezani sa zoledronskom kiselinom (neželjena dejstva) je bila sljedeća: multipli mijelom (3,2%), karcinom prostate (3,1%), karcinom dojke (4,3%), karcinom pluća i drugi solidni tumori (3,2%). Faktori koji mogu da povećaju mogućnost pogoršanja bubrežne funkcije uključuju dehidrataciju, prethodno već postojeće oštećenje funkcije bubrega, terapiju zoledronskom kiselinom u više ciklusa ili drugim bisfosfonatima, kao i istovremenu primjenu nefrotoksičnih lijekova ili primjenu infuzije u kraćem vremenskom periodu nego što je trenutno preporučeno. Pogoršanje funkcije bubrega, progresija do bubrežne insuficijencije i dijalize su bili prijavljeni kod pacijenata poslije početne ili jednokratne doze od 4 mg zoledronske kiseline (pogledati dio 4.4).

Osteonekroza vilice

Slučajevi osteonekroze vilice prijavljivani su uglavnom kod onkoloških pacijenata koji su liječeni lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je zoledronska kiselina (pogledati dio 4.4). Mnogi od tih pacijenata također su primali hemoterapiju i kortikosteroide i imali su znakove lokalne infekcije uključujući osteomijelitis. Većina izveštaja se odnosi na onkološke pacijente nakon vađenja zuba ili drugih stomatoloških intervencija.

Fibrilacija atrijsa

U jednoj 3-godišnjoj, randomizovanoj, dvostruko-slepoj kontrolisanoj studiji kojom je procjenjena djelotvornost i sigurnost primjene 5 mg zoledronske kiseline jednom godišnje u odnosu na placebo u terapiji postmenopauzne osteoporoze (PMO), ukupna incidenca fibrilacije atrijsa iznosila je 2,5% (96 od 3862) kod pacijenata koji su primali 5 mg zoledronske kiseline i 1,9% (75 od 3852) kod pacijenata koji su primali placebo. Stopa ozbiljnih neželjenih dejstava fibrilacije atrijsa iznosila je 1,3% (51 od 3862) kod pacijenata koji su primali 5 mg zoledronske kiseline i 0,6% (22 od 3852) kod pacijenata koji su primali placebo. Razlika uočena u ovom ispitivanju nije bila primjećena u drugim ispitivanjima sa zoledronskom kiselinom, uključujući i ona sa 4 mg zoledronske kiseline primjenjene svake 3-4 sedmice kod onkoloških pacijenata. Mehanizam koji stoji iza povećane incidence fibrilacije atrijsa u ovom pojedinačnom kliničkom ispitivanju nije poznat.

Reakcija akutne faze

Ovo neželjeno dejstvo na lijek sastoji se od skupine simptoma koji uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, mialgiju, glavobolju, bol u ekstremitetima, mučninu, povraćanje, dijareju i artralgiu i artritis sa posljedičnim oticanjem zglobova. Vrijeme početka je ≤ 3 dana poslije infuzije zoledronske kiseline, i ta reakcija se također još zove "sindrom slični gripi" ili "simptomi nakon doziranja".

Atipični prelomi bedrene kosti

Tokom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet sljedeća neželjena dejstva su prijavljena (učestalost rijetka): atipični suprohanterični i dijafizalni prelomi bedrene kosti (neželjeno dejstvo klase bisfosfonata).

Neželjena dejstva povezana sa hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan identifikovani rizik vezan sa zoledronskom kiselinom u odobrenim indikacijama. Na osnovu pregleda slučajeva iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet postoji dovoljno dokaza o povezanosti između liječenja zoledronskom kiselinom, zabilježenih događaja hipokalcemije i posljedično nastanka srčane aritmije. Uz to, postoji dokaz o povezanosti hipokalcemije i sekundarnih neuroloških neželjenih događaja zabilježenih u tim slučajevima koji uključuju: konvulzije, hipoestezija i tetaniju (pogledati dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje 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 softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- 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

Kliničko iskustvo sa akutnim predoziranjem zoledronske kiseline je ograničeno. Prijavljena je greškom data doza od 48 mg zoledronske kiseline. Pacijente koji su primili doze veće od preporučenih treba pažljivo kontrolisati (pogledati dio 4.2), pošto su uočeni poremećaji bubrežne funkcije (uključujući bubrežnu insuficijenciju) i poremećaji elektrolita u serumu (uključujući kalcij, fosfor i magnezijum). U slučaju hipokalcemije treba dati infuzije kalcijum glukonata onako kako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: bisfosfonati
ATC kod: M05BA08

Zoledronska kiselina pripada skupini bisfosfonata i djeluje primarno na kosti. Ona je inhibitor resorpcije kosti posredovane osteoklastima.

Selektivno dejstvo bisfosfonata na kost zasnovano je na njihovom visokom afinitetu za mineralizovanu kost, ali tačan molekularni mehanizam koji dovodi do inhibicije osteoklastne aktivnosti još uvek nije jasan. U dugotrajnim ispitivanjima na životinjama, zoledronska kiselina inhibira resorpciju kosti bez nepovoljnih dejstava na stvaranje, mineralizaciju ili mehanička svojstva kosti.

Osim što je veoma jak inhibitor resorpcije kosti, zoledronska kiselina takođe posjeduje nekoliko antitumorskih svojstava koja mogu doprinjeti njenoj opštoj djelotvornosti u liječenju metastatskih promjena kostiju. U pretkliničkim studijama pokazana su sljedeća svojstva:

- *In vivo*: Inhibicija osteoklastne resorpcije kosti, koja mijenja mikrookolinu koštane srži čineći je manje pogodnom za rast ćelija tumora, antiangiogena aktivnost i analgetska aktivnost.
- *In vitro*: Inhibicija proliferacije osteoblasta, direktna citostatska i pro-apoptozna aktivnost na tumorske ćelije, sinergistički citostatski efekat sa drugim antitumorskim lijekovima, antiadhezivna/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, placebom kontrolirano ispitivanje uspoređivalo je zoledronsku kiselinu u dozi od 4 mg s placebom u prevenciji događaja povezanih sa skeletom (DPS) kod pacijenata s karcinomom prostate. Zoledronska kiselina u dozi od 4 mg značajno je smanjila udio pacijenata s najmanje jednim događajem povezanim sa skeletom, produžila medijan vremena do prvog događaja povezanim sa skeletom za više od 5 mjeseci i smanjila godišnju incidencu događaja po pacijentu - stopu skeletnog morbiditeta (SSM).

Analiza višestrukih događaja pokazala je smanjenje rizika od nastanka događaja povezanih sa skeletom za 36% u grupi koja je primala zoledronsku kiselinu u dozi od 4 mg u odnosu na placebo. Pacijenti koji su primali zoledronsku kiselinu u dozi od 4 mg prijavili su manje povećanje bola od onih koji su primali placebo, a ta je razlika bila značajna u 3., 9., 21. i 24. mjesecu. Manji je broj pacijenata koji su primali zoledronsku kiselinu u dozi od 4 mg imao patološke frakture. Učinci liječenja bili su manje izraženi kod pacijenata s blastičnim lezijama. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tabeli 2.

U drugom ispitivanju kod pacijenata sa solidnim tumorima, izuzev tumora dojke i prostate, zoledronska

kiselina u dozi od 4 mg značajno je smanjila udio pacijenata s događajima povezanim sa skeletom, produžila medijan vremena do pojave prvog događaja povezanim sa skeletom za više od 2 mjeseca i smanjila stopu skeletnog morbiditeta. Analiza višestrukih događaja pokazala je smanjenje rizika od nastanka događaja povezanih sa skeletom za 30,7% kod pacijenata koji su primali zoledronsku kiselinu od 4 mg u poređenju s onima koji su primali placebo. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tabeli 3.

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

	Bilo koji događaj povezan sa skeletom (+ hiperkalcemija izazvana tumorom)		Frakture*		Radioterapija kosti	
	zoledronska kiselina 4mg	Placebo	zoledronska kiselina 4mg	Placebo	zoledronska kiselina 4mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Udio pacijenata sa DPS (%)	38	49	17	25	26	33
p-vrijednost	0,028		0,052		0,119	
Medijan vremena do 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	

* Uključuje vertebralne i nevertebralne frakture

** Odnosi se na sve skeletne događaje, njihov ukupni broj i vrijeme do svakog pojedinog događaja tokom ispitivanja

ND Nije dostignuto

NP Nije primjenjivo

Tabela 3 Rezultati djelotvornosti (solidni tumori osim karcinoma dojke i prostate)

	Bilo koji događaj povezan sa skeletom (+ hiperkalcemija izazvana tumorom)		Frakture*		Radioterapija kosti	
	zoledronska kiselina 4mg	Placebo	zoledronska kiselina 4mg	Placebo	zoledronska kiselina 4mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Udio pacijenata sa DPS (%)	39	48	16	22	29	34
p-vrijednost	0,039		0,064		0,173	
Medijan vremena do 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	

* Uključuje vertebralne i nevertebralne frakture

** Odnosi se na sve skeletne događaje, njihov ukupni broj i vrijeme do svakog pojedinog događaja tokom ispitivanja

ND Nije dostignuto

NP Nije primjenjivo

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III uspoređivala su se 4 mg zoledronske kiseline s pamidronatom u dozi od 90 mg svake 3 do 4 sedmice kod pacijenata s multiplim mijelomom ili karcinomom dojke i najmanje jednom lezijom kosti. Rezultati su pokazali podjednaku djelotvornost zoledronske kiseline u dozi od 4 mg i 90 mg pamidronata u prevenciji događaja povezanih sa skeletom. Analiza višestrukih događaja pokazala je značajno smanjenje rizika za 16% kod pacijenata liječenih zoledronskom kiselinom u dozi od 4 mg u poređenju sa pacijentima koji su primali pamidronat. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tabeli 4.

Tabela 4 Rezultati djelotvornosti (kod pacijenata sa karcinomom dojke i multiplim mijelomom)

	Bilo koji događaj povezan sa skeletom (+ hiperkalcemija izazvana tumorom)		Frakture*		Radioterapija kosti	
	zoledronska kiselina 4mg	Pam 90 mg	zoledronska kiselina 4mg	Pam 90 mg	zoledronska kiselina 4mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Udio pacijenata sa DPS (%)	48	52	37	39	19	24
p-vrijednost	0,198		0,653		0,037	
Medijan vremena do DPS (dani)	376	536	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	

* Uključuje vertebralne i nevertebralne frakture

** Odnosi se na sve skeletne događaje, njihov ukupni broj i vrijeme do svakog pojedinog događaja tokom ispitivanja

ND Nije dostignuto

NP Nije primjenjivo

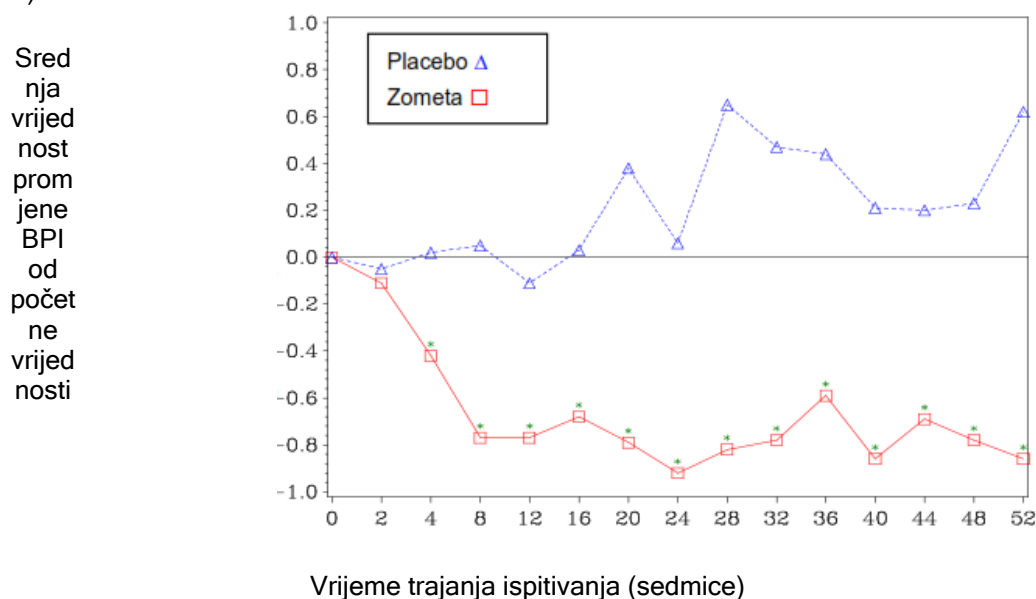
Zoledronska kiselina je takođe ispitivana u dvostruko-slepom, randomizovanom, placebom kontrolisanom st na 228 pacijenata sa metastazama na kostima porijeklom od karcinoma dojke da bi se procijenilo dejstvo zoledronske kiseline na odnos događaja povezanih sa skeletom koji je izračunat iz ukupnog broja događaja povezanih sa skeletom (isključujući hiperkalcemiju i korigovano za prethodnu frakturu), podeljeno sa ukupnim periodom rizika. Pacijenti su primali 4 mg zoledronske kiseline ili placebo na svake četiri sedmice tokom jedne godine. Pacijenti su bili podjednako podijeljeni u grupu koja je primala zoledronsku kiselinu i grupu koja je primala placebo.

Stopa događaja povezanih sa skeletom (događaja po osobi-godini) iznosila je 0,628 u grupi koja je primala zoledronsku kiselinu i 1,096 u grupi na placebo. Udio pacijenata s barem jednim događajem povezanih sa skeletom (isključujući hiperkalcemiju) iznosio je 29,8% u grupi liječenoj zoledronskom kiselinom i 49,6% u grupi koja je primala placebo (p=0,003). Medijan vremena do nastupa prvog događaja povezanog sa skeletom nije dosegnut u grupi liječenoj zoledronskom kiselinom do kraja ispitivanja i bilo je značajno duže u poređenju s placebom (p=0,007). Prema analizi višestrukih događaja, zoledronska kiselina u dozi od 4 mg smanjila je rizik od događaja povezanih sa skeletom za 41% (omjer rizika=0,59, p=0,019) u poređenju s placebom.

U grupi liječenoj zoledronskom kiselinom, primjećeno je statistički značajno poboljšanje rezultata na ljestvici za mjerenje boli (korišćen je *Brief Pain Inventory*, BPI) nakon 4 sedmice liječenja i pri svakom sljedećem mjerenju tokom ispitivanja, u poređenju sa placebom (Slika 1). Rezultat na ljestvici boli za

zoledronsku kiselinu bio je dosljedno ispod početne razine, a smanjenje boli bilo je praćeno trendom smanjenja bodova za analgetike.

Slika 1 Srednja vrijednost promjene rezultata na ljestvici boli (BPI) od početne vrijednosti. Označene su statistički značajne razlike (* $p < 0,05$) između dva liječenja (4 mg zoledronske kiseline u odnosu na placebo)



Ispitivanje CZOL446EUS122/SWOG

Primarni cilj ovog opservacijskog ispitivanja bio je procijeniti kumulativnu incidencu osteonekroze vilice nakon 3 godine kod oboljelih od raka s koštanim metastazama koji su primali zoledronsku kiselinu. Terapija inhibicije osteoklasta, druga terapija raka i njega zuba bili su provedeni po kliničkoj indikaciji kako bi se najbolje provela skrb po uzoru na kliničke i opšte bolnice. Bilo je preporučeno provesti stomatološki pregled na početku, ali nije bio obavezan.

Među 3491 pacijenta kojeg se moglo ocijeniti, potvrđeno je 87 slučajeva dijagnoze osteonekroze vilice. Ukupna procijenjena kumulativna incidenca potvrđene osteonekroze vilice nakon 3 godine iznosila je 2,8% (95% CI: 2,3-3,5%). Stope su bile 0,8% u prvoj godini i 2,0% u drugoj godini. Stope potvrđene osteonekroze vilice nakon 3 godine bile su najviše kod pacijenata s mijelomom (4,3%), a najniže kod pacijenata s rakom dojke (2,4%). Broj slučajeva potvrđene osteonekroze vilice statistički je bio značajno veći kod pacijenata s multiplim mijelomom ($p=0,03$) u poređenju s ostalim vrstama raka zajedno.

Rezultati kliničkih ispitivanja u liječenju tumorom inducirane hiperkalcemije

Klinička ispitivanja kod tumorom izazvane hiperkalcemije (TIH) pokazale su da učinak zoledronske kiseline karakteriše smanjenje nivoa kalcija u serumu i izlučivanje kalcija u urinu. U ispitivanjima faze I, određivanje doze kod pacijenata sa blagom do umjerenom tumorom izazvanom hiperkalcemijom, učinkovite ispitivane doze kretale su se u rasponu od približno 1,2 do 2,5 mg.

Da bi se procijenili učinci 4 mg zoledronske kiseline u poređenju sa 90 mg pamidronata, u unaprijed planiranoj analizi kombinirali su se rezultati dva glavna multicentrična ispitivanja kod pacijenata sa tumorom izazvanom hiperkalcemijom. Pronašla se brža normalizacija korigiranog kalcija u serumu 4. dana za 8 mg zoledronske kiseline i 7. dana kod doze 4 mg i 8 mg. Bile su primijećene sljedeće stope odgovora:

Tabela 5 Udio potpunih odgovora na terapiju po danu kod spojenih TIH ispitivanja

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

*p - vrijednosti upoređene sa pamidronatom

Medijan vremena do normokalcemije iznosio je 4 dana. Medijan vremena do relapsa (ponovno povećanje albuminom korigovanog serumskog kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) iznosio je 30 do 40 dana kod pacijenata liječenih zoledronskom kiselinom za razliku od 17 dana kod onih liječenih pamidronatom u dozi od 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 je ispitivanjima 69 pacijenata s relapsom ili bolešću otpornom na početno liječenje (zoledronska kiselina u dozi od 4 mg, 8 mg ili pamidronat u dozi od 90 mg) bilo liječeno zoledronskom kiselinom u dozi od 8 mg. Stopa odgovora kod ovih pacijenata bila je približno 52%.

Budući da su ti pacijenti bili ponovno liječeni samo dozom od 8 mg, nema dostupnih podataka koji bi omogućili poređenje sa dozom od 4 mg zoledronske kiseline.

U kliničkim ispitivanjima provedenima kod pacijenata s hiperkalcemijom izazvanom tumorom, cjelokupni sigurnosni profil bio je sličan po vrsti i težini u sve tri terapijske grupe (zoledronska kiselina u dozi od 4 mg i 8 mg i pamidronat u dozi od 90 mg).

Pedijatrijska populacija

Rezultati kliničkih ispitivanja u liječenju teškog oblika osteogenesis imperfecta kod 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 imperfecta (tipovi I, III i IV) poređeni su s učincima intravenski primijenjenog pamidronata u jednom međunarodnom, multicentričnom, randomiziranom ispitivanju otvorenog tipa u dvije terapijske grupe, jedne sa 74 i druge sa 76 bolesnika. Ispitivano liječenje trajalo je 12 mjeseci, a prethodilo mu je probirno razdoblje od 4 do 9 sedmica tokom kojeg su pacijenti uzimali vitamin D i nadomjeske elementarnog kalcija tokom najmanje 2 sedmice.

Pacijenti uključeni u klinički program u dobi od 1 do < 3 godine primali su 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 primali su 0,05 mg/kg zoledronske kiseline (do najviše jednokratne doze od 0,83 mg) svaka 3 mjeseca. Produžetak ispitivanja proveo se da bi se ispitala dugotrajna opšta sigurnost zoledronske kiseline i njezina sigurnost za bubrege kod primjene jedanput ili dvaput godišnje tokom 12-mjesečnog produžetka terapijskog razdoblja kod djece koja su dovršila godinu dana liječenja zoledronskom kiselinom ili pamidronatom u glavnom ispitivanju.

Primarni ishod ispitivanja bio je postotak promjene mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density* - BMD) lumbalne kralježnice u odnosu na početne vrijednosti nakon 12 mjeseci liječenja. Liječenje je imalo približno slične učinke na BMD, ali ustroj ispitivanja nije bio dovoljno robustan da bi se mogla utvrditi neinferiorna djelotvornost zoledronske kiseline. Konkretno, nije bilo jasnog dokaza djelotvornosti s obzirom na incidencu prijeloma ili bol. Neželjena dejstva prijeloma dugih kostiju nogu bila je zabilježena kod približno 24% (bedrena kost) i 14% (koljenična kost) pacijenata liječenih zoledronskom kiselinom nasuprot 12% odnosno 5% kod pacijenata s teškim oblikom osteogenesis imperfecta liječenih pamidronatom, bez obzira na tip bolesti i uzrok, no ukupna incidenca prijeloma bila je slična kod pacijenata liječenih zoledronskom kiselinom i onih liječenih pamidronatom: 43% (32/74) odnosno 41% (31/76). Na tumačenje rizika od prijeloma uticala je i činjenica da su prijelomi česti događaji kod pacijenata s teškim oblikom osteogenesis imperfecta i dio su procesa bolesti.

Vrsta neželjenih dejstava primijećena kod ove populacije bila je slična onima koje su prethodno bile primijećene kod odraslih bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost (pogledati dio 4.8).

Neželjena dejstva navedena prema učestalosti prikazane su u Tabeli 6. Za to se koristila sljedeća uobičajena klasifikacija: vrlo često ($=1/10$), često ($=1/100$ i $<1/10$), manje često ($=1/1000$ i $<1/100$), rijetko ($=1/10\,000$ i $<1/1000$), vrlo rijetko ($<1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 6 Neželjena dejstva primijećena kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oblikom osteogenesis imperfecta¹

Poremećaji nervnog sistema	
česta:	glavobolja
Srčani poremećaji	
česta:	tahikardija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
česta:	nazofaringitis
Gastrointestinalni poremećaji	
vrlo česta:	mučnina, povraćanje
česta:	bol u abdomenu
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
česta:	bol u ekstremitetima, artralgiya, mišićno-koštana bol
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene	
vrlo česta:	pireksija, umor
česta:	reakcija akutne faze, bol
Pretrage	
vrlo česta:	hipokalcemija
česta:	hipofosfatemija

¹ Štetni događaji koji nastaju s učestalošću $< 5\%$ bili su medicinski procijenjeni i pokazalo se da su u skladu s dobro utvrđenim sigurnosnim profilom zoledronske kiseline (pogledati dio 4.8)

Čini se da je kod pedijatrijskih pacijenata s teškim oblikom osteogenesis imperfecta zoledronska kiselina povezana s izraženijim rizikom od reakcije akutne faze, hipokalcemije i neobjašnjene tahikardije u odnosu na pamidronat, ali ta se razlika smanjila s daljnjim infuzijama.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja zoledronatne kiseline u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju tumorom inducirane hiperkalcemije i prevenciji događaja povezanih s skeletnim sistemom kod pacijenata s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja zahvaća kosti (pogledati dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Jednokratne i višekratne infuzije zoledronske kiseline u trajanju od 5 i 15 minuta sa dozama od 2, 4, 8 i 16 mg zoledronske kiseline kod 64 pacijenata sa metastazama na kostima dale su sljedeće farmakokinetičke podatke, za koje se pokazalo da ne ovise o dozi.

Nakon započinjanja infuzije zoledronske kiseline, koncentracija zoledronske kiseline u plazmi se naglo povećala, dostižući svoj maksimum na kraju perioda infuzije, nakon čega slijedi nagli pad do $< 10\%$ od maksimalnog nivoa poslije 4 sata i $< 1\%$ od maksimalnog nivoa poslije 24 sata. Posljedično, pokazuje produžen period veoma niskih koncentracija koje ne prelaze $0,1\%$ maksimalnih vrijednosti prije druge infuzije lijeka 28. dana.

Intravenski primijenjena zoledronska kiselina eliminiše se procesom koji ima tri faze: brzim dvofaznim nestankom iz sistemske cirkulacije, sa poluvremenom eliminacije od $t_{1/2\alpha}$ 0,24 i $t_{1/2\beta}$ 1,87 sati, nakon

čega slijedi duga faza eliminacije sa terminalnim poluvremenom eliminacije od $t_{1/2\gamma}$ 146 sati. Nije bilo akumulacije zoledronske kiseline u plazmi poslije višestrukih doza lijeka datih svakih 28 dana. Zoledronska kiselina se ne metaboliše i izlučuje se nepromijenjena putem bubrega. Tokom prvih 24 sata, $39 \pm 16\%$ date doze javlja se u urinu, dok se ostatak uglavnom vezuje za koštano tkivo. Lijek se iz koštanog tkiva oslobađa veoma sporo nazad u sistemsku cirkulaciju i eliminiše se putem bubrega. Ukupan klirens u organizmu iznosi $5,04 \pm 2,5$ L/h, nezavisno od doze i na njega ne utiču spol, dob, rasa ni tjelesna težina. Produženo trajanje infuzije sa 5 na 15 minuta prouzrokovalo je 30%-tno sniženje koncentracije zoledronske kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo nikakvog uticaja na površinu ispod krive koncentracije u plazmi u vremenu mjerenja.

Farmakokinetički parametri zoledronske kiseline, kao i drugih bisfosfonata, uveliko se razlikuju između pojedinih pacijenata.

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za zoledronsku u kiselinu kod pacijenata s hiperkalcemijom ili pacijenata s insuficijencijom jetre. Zoledronska kiselina ne inhibira ljudske P450 enzime *in vitro*, ne metabolizira se, a u ispitivanjima na životinjama < 3% primijenjene doze otkrilo se u izmetu, što pokazuje da funkcija jetre nema važnu ulogu u farmakokinetici zoledronske kiseline.

Bubrežni klirens zoledronske kiseline korelirao je s klirensom kreatinina, s time da je bubrežni klirens predstavljao $75 \pm 33\%$ klirensa kreatinina, koji je prosječno iznosio 84 ± 29 ml/min (raspon od 22 do 143 ml/min) kod 64 uključena onkološka pacijenta. Populacijska analiza pokazala je da bi odgovarajući predviđeni klirens zoledronske kiseline kod pacijenata s klirensom kreatinina od 20 ml/min (teško oštećenje funkcije bubrega) bio 37%, a kod pacijenata s klirensom kreatinina od 50 ml/min (umjereno oštećenje) 72% onoga kakav postoji kod pacijenata s klirensom kreatinina od 84 ml/min. Za pacijente s teškom insuficijencijom bubrega dostupni su samo ograničeni farmakokinetički podaci (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).

U *in vitro* studiji zoledronska kiselina je pokazala nizak afinitet za ćelijske komponente humane krvi. Odnos prosječne koncentracije u krvi i plazmi je 0,59 u rasponu koncentracije od 30 ng/mL do 5000 ng/mL. Vezivanje za proteine plazme je malo; nevezana frakcija se kreće u rasponu od 60% sa 2 ng/mL zoledronske kiseline do 77% sa 2000 ng/mL.

Posebne populacije

Pedijatrijski pacijenti

Ograničeni farmakokinetički podaci kod djece s teškim oblikom osteogenesis imperfecta ukazuju na to da je farmakokinetika zoledronske kiseline kod djece u dobi od 3 do 17 godina slična onoj kod odraslih pri sličnoj razini doze u mg/kg. Čini se da dob, tjelesna težina, spol i klirens kreatinina ne utiču na sistemsku izloženost zoledronskoj kiselini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Najviša neletalna jednokratna intravenska doza bila je 10 mg/kg tjelesne mase kod miševa i 0,6 mg/kg kod pacova.

Subhronična i hronična toksičnost

Zoledronska kiselina se dobro podnosila kad se davala supkutano pacovima i intravenski psima u dozama do 0,02 mg/kg/dnevno tokom 4 sedmice. Primjena doza od 0,001 mg/kg/dnevno supkutano kod pacova i 0,005 mg/kg/dnevno kod pasa intravenski jednom na svaka 2-3 dana u trajanju do 52 sedmice takođe je bila dobro podnošena.

Najčešći nalaz u ispitivanjima sa ponovljenim doziranjem sastojao se od povećane primarne spongioze u metafizama dugih kostiju kod životinja koje rastu, prilikom primjene skoro svih doza i predstavlja nalaz koji odražava farmakološku antiresorpcijsku aktivnost jedinjenja.

Dugotrajna ispitivanja ponovljene parenteralne doze kod životinja pokazala su uzak raspon sigurnosti s obzirom na učinke na bubrege, ali najviša kumulativna doza koja ne uzrokuje štetne učinke (NOAEL)

u ispitivanjima jednostruke doze (1,6 mg/kg) i višestrukih doza u trajanju do jednog mjeseca (0,06 - 0,6 mg/kg na dan) nije imala učinke na bubrege pri dozama jednakima ili višima od najviše terapijske doze namijenjene ljudima. Dugotrajna ponovna primjena doza koje se približavaju najvišoj terapijskoj dozi zoledronatne kiseline kod ljudi proizvela je toksične učinke na drugim organima, uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, slezenu i pluća te promjene na mjestu primjene intravenske injekcije.

Reproduktivna toksičnost

Zoledronska kiselina primijenjena supkutano u dozama $\geq 0,2$ mg/kg kod štakora pokazala je teratogeno djelovanje. Iako kod kunića nije bila primijećena ni teratogenost niti fetotoksičnost, pronašla se toksičnost za majku. Distocija je bila opažena pri najnižoj dozi (0,01 mg/kg tjelesne težine) ispitanoj kod štakora.

Mutagenost i kancerogeni potencijal

Zoledronska kiselina nije ispoljila mutagenost na obavljenim testovima mutagenosti, a testiranje kancerogenosti nije dalo nikakvih dokaza o kancerogenom potencijalu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

manitol
natrijum citrat
voda za injekcije
NaOH/HCl (za podešavanje pH vrednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije bilo ustanovljenih inkompatibilnosti u ispitivanjima izvedenih sa nekoliko tipova kesa za infuziju, infuzionih setova i staklenih boca, napravljenih od polivinilhlorida, polietilena i polipropilena (prethodno napunjenih 0,9% rastvorom natrijum hlorida ili 5% rastvorom glukoze) sa zoledronskom kiselinom.

Da bi se izbegle potencijalne inkompatibilnosti, koncentrat za rastvor lijeka Ronix se mora razblažiti sa 0,9% rastvorom natrijum hlorida ili 5% rastvorom glukoze.

Ronix koncentrat za rastvor se ne smije miješati sa infuzionim rastvorima koji sadrže kalcijum ili druge dvovalentne katione kao što je rastvor Ringerovog laktata i treba ga primjenjivati kao pojedinačni intravenski rastvor putem odvojene infuzijske linije.

6.3 Rok trajanja

60 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

Ronix 4 mg/5 mL koncentrat za rastvor za infuziju namjenjen je isključivo za intravensku primjenu.

Prije primjene, 5 mL iz jedne bočice ili izvučena zapremina koncentrata kako je potrebno mora biti razblaženo sa 100 mL infuzionog rastvora koji ne sadrži kalcijum (0,9% rastvor natrijum hlorida ili 5% rastvor glukoze).

Ronix rastvor razblažen sa 100 mL fiziološkog rastvora ili 5% rastvora glukoze je stabilan 24h na temperaturi od 2-8°C. Nakon razblaživanja korištenjem aseptičnog postupka, poželjno je da se odmah upotrijebi. Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uslove čuvanja prije upotrebe odgovorna je osoba koja vodi računa o tome. Ako je rastvor rashlađen prije primjene treba da dostigne sobnu temperaturu.

Ukupno vrijeme koje protekne nakon razblaživanja, čuvanja u frižideru na 2-8°C, i do završetka primjene ne smije da pređe 24h (pogledati dio 4.2.)

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Ronix 4mg/5 mL koncentrat za rastvor za intravensku infuziju se nalazi u pakovanjima koja sadrže jednu bočicu.

Bočica: bezbojna staklena bočica tip I, bromobutilni gumeni čep i aluminijska „flip-off“ kapica.

6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Odlaganje neiskorištenog lijeka ili otpadnog materijala treba da se obavi u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja

ZU - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Centurion İlaç, Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Hoşsohbet Sokak No.6 Balmumcu/ Beşiktaş/ İstanbul/ Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Centurion İlaç, Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Malıköy Başkent OSB Mahallesi 19. Cad. No: 70/A Sincan, Ankara, Turska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Delta Pharma d.o.o.

ul. Fra Andela Zvizdovića 1, Objekat A, 6. sprat, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

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

Ronix 4 mg/5 mL koncentrat za rastvor za infuziju, 1 bočica sa 5 ml koncentrata za rastvor za infuziju, u kutiji; reg. br.: 04-07.3-1-3820/21, datum registracije: 20.07.2023

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18.04.2024.godine