

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 5 ml koncentrata sadrži 4 mg zoledronatne kiseline u obliku hidrata.
Jedan ml koncentrata sadrži 0,8 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: lijek sadrži 5,63 mg natrija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

Prosječna vrijednost pH=6,0 i osmolarnost 300 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Sprječavanje koštanih događaja (patološki prijelomi, kompresija kralježaka, zračenje ili kirurški zahvat na kosti ili tumorom uzrokovana hiperkalcemija) u odraslih bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kosti.

- Liječenje odraslih bolesnika s hiperkalcemijom uzrokovanom tumorom (TIH).

4.2 Doziranje i način primjene

Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju smiju propisivati i primjenjivati samo zdravstveni djelatnici s iskustvom u primjeni intravenskih bisfosfonata. Bolesnici liječeni lijekom Zolenat moraju dobiti Uputu o lijeku i Karticu – podsjetnik za bolesnika.

Doziranje

Sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kosti

Odrasli i stariji bolesnici

Preporučena doza za sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja zahvaća kosti je 4 mg zoledronatne kiseline svaka 3 do 4 tjedna.

Bolesnicima također treba dati nadomjestak kalcija kroz usta u dozi od 500 mg i 400 IU vitamina D na dan.

Pri donošenju odluke o liječenju bolesnika s koštanim metastazama zbog sprječavanja koštanih događaja treba uzeti u obzir to da učinak liječenja nastupa za 2-3 mjeseca.

Liječenje hiperkalcemije uzrokovane tumorom

Odrasli i stariji bolesnici

Preporučena doza kod hiperkalcemije (kalcij u serumu korigiran albuminom $\geq 12,0$ mg/dl ili $3,0$ mmol/l) je jednokratna doza od 4 mg zoledronatne kiseline.

Oštećenje funkcije bubrega

Hiperkalcemija uzrokovana tumorom:

Liječenje bolesnika s hiperkalcemijom uzrokovanom tumorom koji imaju i teško oštećenje funkcije bubrega lijekom Zolenat treba razmotriti samo nakon procjene odgovarajućih rizika i koristi od liječenja. Bolesnici s kreatininom u serumu > 400 $\mu\text{mol/l}$ ili $> 4,5$ mg/dl bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s hiperkalcemijom uzrokovanom tumorom i vrijednostima kreatinina u serumu < 400 $\mu\text{mol/l}$ ili $< 4,5$ mg/dl (vidjeti dio 4.4).

Sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kosti:

Kod započinjanja liječenja lijekom Zolenat kod bolesnika s multiplim mijelomom ili metastatskim lezijama u kostima zbog solidnih tumora potrebno je odrediti vrijednosti kreatinina u serumu i klirens kreatinina (CLcr). Klirens kreatinina izračunava se iz vrijednosti kreatinina u serumu uz pomoć Cockcroft-Gaultove formule. Zolenat se ne preporučuje kod bolesnika koji prije početka liječenja imaju teško oštećenje funkcije bubrega, koje se u ovoj populaciji definira kao klirens kreatinina < 30 ml/min. Bolesnici s vrijednošću kreatinina u serumu > 265 $\mu\text{mol/l}$ ili $> 3,0$ mg/dl bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja lijeka Zolenat.

U bolesnika s metastazama u kostima koji prije početka liječenja imaju blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega, koje se u ovoj populaciji definira kao klirens kreatinina od 30 do 60 ml/min, preporučuje se sljedeća doza lijeka Zolenat (vidjeti također dio 4.4):

| Početni klirens kreatinina (ml/min) | Preporučena doza lijeka Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju* |
|-------------------------------------|--|
| > 60 | $4,0$ mg zoledronatne kiseline |
| $50-60$ | $3,5$ mg* zoledronatne kiseline |
| $40-49$ | $3,3$ mg* zoledronatne kiseline |
| $30-39$ | $3,0$ mg* zoledronatne kiseline |

* Doze su izračunate uz pretpostavku da je ciljani AUC $0,66$ (mg·hr/l) (klirens kreatinina = 75 ml/min). Očekuje se da će smanjene doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega postići isti AUC kakav se opaža u bolesnika s klirensom kreatinina od 75 ml/min.

Nakon početka liječenja kreatinin u serumu treba mjeriti prije primjene svake doze lijeka Zolenat, a liječenje treba obustaviti ako se funkcija bubrega pogorša. U kliničkim je ispitivanjima pogoršanje funkcije bubrega bilo definirano na sljedeći način:

- povišenje vrijednosti za $0,5$ mg/dl ili 44 $\mu\text{mol/l}$ u bolesnika s normalnom početnom vrijednošću kreatinina ($< 1,4$ mg/dl ili < 124 $\mu\text{mol/l}$);
- povišenje vrijednosti za $1,0$ mg/dl ili 88 $\mu\text{mol/l}$ u bolesnika s poremećenom početnom vrijednošću kreatinina ($> 1,4$ mg/dl ili > 124 $\mu\text{mol/l}$).

U kliničkim je ispitivanjima liječenje lijekom Zolenat nastavljeno samo nakon što se kreatinin vratio na vrijednost unutar 10% početne vrijednosti (vidjeti dio 4.4). Liječenje lijekom Zolenat treba nastaviti istom dozom kakva se davala prije prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost zoledronatne kiseline u djece u dobi od 1 do 17 godina još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju, dodatno razrijeđen u 100 ml (vidjeti dio 6.6), treba dati kao jednokratnu intravensku infuziju u trajanju od najmanje 15 minuta.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuju se niže doze lijeka Zolenat (vidjeti dio "Doziranje" gore i dio 4.4).

Upute za pripremu nižih doza lijeka Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Izvučite odgovarajući volumen potrebnog koncentrata na sljedeći 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 uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Izvučena količina koncentrata treba se dodatno razrijediti u 100 ml sterilne 0,9%-tne otopine natrijevog klorida ili 5%-tne otopine glukoze. Doza se mora primijeniti kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju ne manjem od 15 minuta.

Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se miješati s kalcijem ili drugim otopinama za infuziju koje sadrže dvovalentne katione, kao što je Ringerova otopina s laktatom, i treba se primijeniti kao jednokratna intravenska infuzija kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Bolesnici moraju biti dobro hidrirani prije i nakon primjene lijeka Zolenat.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, na druge bisfosfonate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Prije primjene lijeka Zolenat bolesnike treba pregledati kako bi se osiguralo da su primjereno hidrirani.

U bolesnika s rizikom od srčanog zatajenja treba izbjegavati pretjeranu hidraciju.

Standardne metaboličke parametre hiperkalcemije, kao što su razine kalcija, fosfata i magnezija u serumu, treba pomno pratiti nakon početka liječenja lijekom Zolenat. Ako nastupi hipokalcemija, hipofosfatemija ili hipomagnezemija, možda bude potrebna kratkotrajna terapija nadomjescima. Bolesnici s neliječenom hiperkalcemijom najčešće imaju neki stupanj oštećenja funkcije bubrega pa je stoga potrebno razmotriti pomno praćenje funkcije bubrega.

Bolesnici koji uzimaju Zolenat ne smiju se istodobno liječiti s drugim lijekovima koji sadrže zoledronatnu kiselinu ili neki drugi bisfosfonat, budući da nisu poznati kombinirani učinci tih lijekova.

Zatajenje bubrega

Bolesnike s hiperkalcemijom uzrokovanom tumorom i dokazanim pogoršanjem funkcije bubrega treba procijeniti na odgovarajući način i pritom razmotriti jesu li moguće koristi od liječenja lijekom Zolenat veće od mogućih rizika.

Pri odlučivanju o liječenju bolesnika s koštanim metastazama zbog sprječavanja koštanih događaja treba uzeti u obzir to da učinci liječenja nastupaju nakon 2–3 mjeseca.

Kao i s drugim bisfosfonatima, zabilježena je povezanost lijeka Zolenat s poremećajem funkcije bubrega. Čimbenici koji mogu povećati mogućnost pogoršanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse liječenja lijekom Zolenat i drugim bisfosfonatima, kao i uzimanje drugih nefrotoksičnih lijekova. Premda je s primjenom doze od 4 mg zoledronatne kiseline tijekom 15 minuta rizik smanjen, do pogoršanja bubrežne funkcije ipak može doći. Pogoršanje funkcije bubrega, koje napreduje do zatajenja bubrega i dijalize, zabilježeno je u bolesnika nakon početne doze ili jednokratne doze od 4 mg zoledronatne kiseline. U nekih bolesnika dolazi do povišenja kreatinina u serumu i kod kronične primjene lijeka Zolenat u dozama koje se preporučuju za sprječavanje koštanih događaja, iako manje često.

Bolesnicima treba provjeriti razinu kreatinina u serumu prije svake primjene doze lijeka Zolenat. Nakon početka liječenja bolesnika s koštanim metastazama i blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuju se niže doze zoledronatne kiseline. U bolesnika u kojih se dokaže pogoršanje funkcije bubrega tijekom liječenja treba prekinuti primjenu lijeka Zolenat. S primjenom lijeka Zolenat smije se nastaviti tek kad se kreatinin u serumu vrati na vrijednosti unutar 10% početne vrijednosti. Liječenje treba nastaviti istom dozom lijeka Zolenat kakva se davala prije prekida liječenja.

S obzirom na mogući utjecaj zoledronatne kiseline na funkciju bubrega, nedostatak kliničkih podataka o sigurnosti primjene u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (u kliničkim ispitivanjima definiran kao kreatinin u serumu $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ili $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ kod bolesnika s hiperkalcemijom uzrokovanom tumorom odnosno $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ili $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ kod bolesnika s rakom i koštanim metastazama) na početku liječenja i ograničene farmakokinetičke podatke u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$) na početku liječenja, primjena lijeka Zolenat ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Zatajenje jetre

Budući da su za bolesnike s teškim zatajenjem jetre dostupni samo ograničeni klinički podaci, ne mogu se dati posebne preporuke za ovu populaciju bolesnika.

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti zabilježena je manje često u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika, liječenih zoledronatnom kiselinom.

U bolesnika s nezacjeljenim otvorenim lezijama mekih tkiva u ustima treba odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja, osim u hitnim medicinskim stanjima. Prije početka liječenja bisfosfonatima, u bolesnika s istodobnim čimbenicima rizika, preporučuje se stomatološki pregled uz obavljanje odgovarajućih preventivnih stomatoloških zahvata i individualna procjena koristi i rizika.

Sljedeće čimbenike rizika se mora uzeti u obzir kada se kod pojedinca ocjenjuje rizik od razvoja osteonekroze čeljusti (eng. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ):

- Potentnost bisfosfonata (veći rizik kod visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu bisfosfonata.
- Rak, komobiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- Istodobnu terapiju: kemoterapiju, inhibitore angiogeneze (vidjeti dio 4.5), radioterapiju vrata i glave, kortikosteroide.
- Bolest zubi u anamnezi, lošu oralnu higijenu, periodontalnu bolest, invazivne zahvate na zubima (npr. vađenje zuba) i zubnu protezu koja loše prijanja.

Tijekom liječenja lijekom Zolenat, sve bolesnike se mora poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na stomatološke kontrole odmah prijave bilo koji oralni simptom kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak.

Tijekom liječenja invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene zoledronatne kiseline. Kod bolesnika koji razvijaju

osteonekrozu čeljusti za vrijeme terapije bisfosfonatima, stomatološki kirurški zahvat može pogoršati stanje. Za bolesnike kojima je potreban stomatološki zahvat nema dostupnih podataka koji bi ukazivali na to smanjuje li prekid liječenja bisfosfonatima rizik od osteonekroze čeljusti. Plan liječenja bolesnika koji razviju osteonekrozu čeljusti (ONČ) potrebno je postaviti u uskoj suradnji između liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga s iskustvom u liječenju osteonekroze čeljusti (ONČ). Kad je moguće treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja zoledronatnom kiselinom dok se stanje ne popravi i pripadajući čimbenici rizika ublaže.

Osteonekroza drugih anatomskih mjesta

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

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 zoledronatnom kiselinom.

Mišićno-koštani bolovi

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su jaki i ponekad onesposobljavajući bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima u bolesnika koji su uzimali Zolenat. Međutim, takvi slučajevi nisu bili česti. Vrijeme do početka simptoma kretalo se u rasponu od jednog dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. U većine bolesnika simptomi su se povukli nakon prestanka liječenja. U dijela tih bolesnika simptomi su se vratili nakon ponovnog izlaganja lijeku Zolenat ili drugom bisfosfonatu.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Zabilježeni su atipični subtrohanterni prijelomi i prijelomi dijafize bedrene kosti tijekom terapije bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno uzimali terapiju zbog osteoporoze. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu nastati bilo gdje duž bedrene kosti, od mjesta neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarne zone. Ti prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume, pri čemu neki bolesnici osjete bol u natkoljenici ili preponama, i često su povezani sa znakovima stresnog prijeloma na radiološkim slikama tjednima ili mjesecima prije nego što nastane potpuni prijelom bedrene kosti. Budući da su prijelomi često obostrani, u bolesnika liječenih bisfosfonatima s prijelomom dijafize bedrene kosti potrebno je pregledati bedrenu kost suprotne strane. Zabilježeno je i slabo cijeljenje takvih prijeloma. Nakon pregleda bolesnika u kojih postoji sumnja na atipični prijelom bedrene kosti, potrebno je razmotriti i prekid terapije bisfosfonatima na temelju procjene omjera koristi i rizika u pojedinog bolesnika.

Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja bisfosfonatima prijave svaku bol u natkoljenici, kuku ili preponama i svakog bolesnika s takvim simptomima treba pregledati na nepotpuni prijelom bedrene kosti.

Hipokalcemija

U bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom zabilježena je hipokalcemija. Zabilježene su srčane aritmije i neurološki štetni događaji (koji uključuju konvulzije, hipoesteziju i tetaniju) kao posljedica teške hipokalcemije. Bilo je zabilježenih slučajeva teške hipokalcemije koja je zahtijevala hospitalizaciju. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti opasna po život (vidjeti dio 4.8). Savjetuje se oprez kod primjene zoledronatne kiseline s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju hipokalcemiju budući da mogu imati sinergistički učinak s posljedičnom teškom hipokalcemijom (vidjeti dio 4.5). Prije uvođenja terapije lijekom Zolenat mora se odrediti razina kalcija u serumu i korigirati hipokalcemija. Bolesnicima je potrebno davati odgovarajuće nadomjestke kalcija i vitamina D.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici i u osnovi je "bez natrija".

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkim se ispitivanjima Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju primjenjivao istodobno s često davanim antitumorskim lijekovima, diureticima, antibioticima i analgeticima bez klinički vidljivih interakcija. Zoledronatna kiselina se ne veže u nekoj zamjetnoj mjeri za proteine plazme i ne inhibira ljudske enzime P450 *in vitro* (vidjeti dio 5.2), ali nisu provedena službena klinička ispitivanja interakcija.

Savjetuje se oprez kod primjene bisfosfonata s aminoglikozidima, kalcitoninom i diureticima Henleove petlje budući da ti lijekovi mogu imati aditivan učinak i sniziti razinu kalcija u serumu tijekom duljeg razdoblja više nego što je potrebno (vidjeti dio 4.4).

Potreban je oprez kad se Zolenat primjenjuje s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima. Pozornost zahtijeva i mogućnost razvoja hipomagnezemije tijekom liječenja.

U bolesnika s multiplim mijelomom, rizik od poremećaja funkcije bubrega može biti povećan kad se Zolenat primjenjuje u kombinaciji s talidomidom.

Savjetuje se oprez kada se lijek Zolenat primjenjuje s antiangiogenim lijekovima, budući da je uočeno povećanje incidencije osteonekroze čeljusti u bolesnika koji se istodobno liječe tim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni zoledronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja zoledronatne kiseline na životinjama pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik u ljudi. Zolenat se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju trudnoću.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se zoledronatna kiselina u majčino mlijeko. Zolenat je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Mogući štetni učinci zoledronatne kiseline na plodnost ispitali su se na roditeljskoj i F1 generaciji štakora. Rezultati su pokazali preuveličane farmakološke učinke za koje se smatralo da su povezani s inhibicijom metabolizma kalcija u kostima koju taj spoj izaziva, s posljedičnom peripartalnom hipokalcemijom, što je učinak svojstven cijeloj klasi bisfosfonata, distocijom i ranim prekidom ispitivanja. Stoga se na temelju ovih rezultata ne može odrediti konačan učinak zoledronatne kiseline na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nuspojave poput omaglice i pospanosti mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima te je stoga potreban oprez kad se tijekom primanja zoledronatne kiseline upravlja vozilima i radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom tri dana nakon primjene lijeka Zolenat, često je zabilježena reakcija akutne faze s posljedičnim simptomima koji uključuju bol u kostima, vrućicu, umor, artralgiiju, mialgiiju, tresavicu i artritis s posljedičnim oticanjem zglobova; ti se simptomi obično povuku u roku od nekoliko dana (vidjeti opis odabranih nuspojava).

Utvrđeni su sljedeći važni rizici uzimanja lijeka Zolenat u odobrenim indikacijama: oštećenje funkcije bubrega, osteonekroza čeljusti, reakcija akutne faze, hipokalcemija, atrijska fibrilacija, anafilaksija, intersticijska bolest pluća. Učestalost svakog pojedinog utvrđenog rizika navedena je u tablici 1.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave, navedene u tablici 1, prikupljene su iz kliničkih ispitivanja i prijava nakon stavljanja lijeka u promet uglavnom kod kroničnog liječenja zoledronatnom kiselinom u dozi od 4 mg:

Tablica 1

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, s time da su prvo navedene najčešće nuspojave prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| |
|---|
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i> |
| Često: anemija |
| Manje često: trombocitopenija, leukopenija |
| Rijetko: pancitopenija |
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> |
| Manje često: reakcija preosjetljivosti |
| Rijetko: angioneurotski edem |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> |
| Manje često: anksioznost, poremećaj spavanja |
| Rijetko: konfuzija |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> |
| Često: glavobolja |
| Manje često: omaglica, parestezija, disgezija, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija |
| Vrlo rijetko: Konvulzije, hipoestezija i tetanija (uslijed hipokalcemije) |
| <i>Poremećaji oka</i> |
| Često: konjunktivitis |
| Manje često: zamagljen vid, skleritis i upala orbite |
| Rijetko: uveitis |
| Vrlo rijetko: episkleritis |
| <i>Srčani poremećaji</i> |
| Manje često: hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija s posljedičnom sinkopom i cirkulacijskim kolapsom |
| Rijetko: bradikardija, srčana aritmija (uslijed hipokalcijemije) |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i> |
| Manje često: dispneja, kašalj, bronhokonstrikcija |
| Rijetko: intersticijska bolest pluća |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> |
| Često: mučnina, povraćanje, anoreksija |
| Manje često: proljev, konstipacija, bolovi u truhu, dispepsija, stomatitis, suha 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: bolovi u kostima, mialgija, artralgija, generalizirani bolovi |
| Manje često: grčevi u mišićima, osteonekroza čeljusti |
| 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 |

| | |
|--|---|
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| Često: | vrućica, sindrom sličan gripi (uključujući umor, tresavicu, malaksalost i crvenilo uz osjećaj vrućine) |
| Manje često: | astenija, periferni edemi, reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući bol, nadraženost, otok i otvrdnuće), bol u prsištu, povećanje tjelesne težine, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija |
| Rijetko: | artritis i oticanje zglobova kao simptomi reakcije akutne faze |
| Pretrage | |
| Vrlo često: | hipofosfatemija |
| Često: | povišeni kreatinin i urea u krvi, hipokalcemija |
| Manje često: | hipomagnezemija, hipokalemija |
| Rijetko: | hiperkalemija, hipernatremija |

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje funkcije bubrega

Zolenat se povezuje s prijavama poremećaja funkcije bubrega. Zajedničkom analizom sigurnosnih podataka dobivenih iz registracijskih kliničkih ispitivanja za sprječavanje događaja vezanih uz koštani sustav kod bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima koje zahvaćaju kosti, učestalost bubrežnog oštećenja kao neželjenog događaja za koji se sumnja da je povezan sa Zolenatom (nuspojave) bila je: multipli mijelom (3,2%), karcinom prostate (3,1%), karcinom dojke (4,3%), tumori pluća i ostali solidni tumori (3,2%). Čimbenici koji mogu povećati mogućnost propadanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse uzimanja lijeka Zolenat ili drugih bisfosfonata, kao i istodobnu primjenu nefrotoksičnih lijekova ili kraće trajanje infuzije od trenutno preporučenog. Propadanje funkcije bubrega, koje napreduje do zatajenja bubrega i dijalize, zabilježeno je u bolesnika i nakon početne jednokratne doze zoledronatne kiseline od 4 mg (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza čeljusti

Slučajevi osteonekroze (primarno čeljusti) zabilježeni su pretežno u onkoloških bolesnika liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je zoledronatna kiselina (vidjeti dio 4.4).. Mnogi od tih bolesnika primali su kemoterapiju i kortikosteroide i imali su znakove lokalne infekcije uključujući osteomijelitis. Većina zabilježenih slučajeva odnosila se na onkološke bolesnike nakon vađenja zuba ili drugih stomatoloških operacija.

Atrijska fibrilacija

U jednom randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju u trajanju od 3 godine u kojem se ocjenjivala djelotvornost i sigurnost zoledronatne kiseline primijenjene u dozi od 5 mg jedanput godišnje u usporedbi s placebom za liječenje postmenopauzalne osteoporozе (PMO), ukupna učestalost atrijske fibrilacije iznosila je 2,5% (96 od 3862) u bolesnica koje su primale zoledronatnu kiselinu u dozi od 5 mg i 1,9% (75 od 3852) u onih koje su primale placebo. Atrijska fibrilacija pojavila se kao ozbiljna nuspojava u 1,3% (51 od 3862) bolesnica koje su primale zoledronatnu kiselinu u dozi od 5 mg i 0,6% (22 od 3852) bolesnica koje su primale placebo. Opažena neravnoteža u ovom ispitivanju nije bila primijećena u drugim ispitivanjima zoledronatne kiseline, uključujući ispitivanja zoledronatne kiseline, primijenjenog u dozi od 4 mg svaka 3-4 tjedna u onkoloških bolesnika. Mehanizam koji je dovodio do povećane učestalosti atrijske fibrilacije u tom jednom kliničkom ispitivanju nije poznat.

Reakcija akutne faze

Ova nuspojava lijeka sastoji se od skupine simptoma koja uključuje vrućicu, mialgiju, glavobolju, bol u udovima, mučninu, povraćanje, proljev i artralgiiju te artritis s naknadnim oticanjem zglobova. Nastupa u roku od ≤ 3 dana nakon infuzije lijeka Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju. Ta se reakcija još zove "sindrom sličan gripi" ili simptomi "nakon doziranja".

Atipični prijelom bedrene kosti

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su sljedeće reakcije (učestalost rijetka): atipični subtrohanterični prijelomi i prijelomi dijafize bedrene kosti (nuspojava klase bisfosfonata).

Nuspojave povezane s hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan identificirani rizik kod primjene zoledronatne kiseline unutar odobrenih indikacija. Temeljem pregleda slučajeva iz kliničkih ispitivanja i slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet, postoji dostatan dokaz koji potkrepljuje povezanost između liječenja zoledronatnom kiselinom i prijavljenih događaja hipokalcemije te razvoja srčane aritmije kao njene posljedice. Osim toga, postoji dokaz o povezanosti između hipokalcemije i sekundarnih neuroloških događaja koji su prijavljeni u ovim slučajevima uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.***

4.9 Predoziranje

Kliničko iskustvo s akutnim predoziranjem lijekom Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju je ograničeno. Zabilježena je primjena doza zoledronatne kiseline do 48 mg zbog pogreške. Bolesnike koji su primili više doze od preporučenih (vidjeti dio 4.2) treba pažljivo pratiti, budući da su primijećena oštećenja funkcije bubrega (uključujući zatajenje bubrega) i promjene serumskih elektrolita (uključujući kalcij, fosfor i magnezij). U slučaju hipokalcemije potrebno je primijeniti infuzije kalcijevog glukonata sukladno kliničkoj indikaciji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati.
ATK oznaka: M05BA08

Zoledronatna kiselina pripada skupini bisfosfonata i djeluje prvenstveno na kost. Ona je inhibitor osteoklastične resorpcije kosti.

Selektivno djelovanje bisfosfonata na kost temelji se na njihovom velikom afinitetu za mineraliziranu kost, no točan molekularni mehanizam koji dovodi do inhibicije osteoklastične aktivnosti i dalje nije jasan. U dugotrajnim ispitivanjima na životinjama, zoledronatna kiselina inhibirala je resorpciju kosti bez štetnog djelovanja na stvaranje, mineralizaciju ili mehanička svojstva kosti.

Osim što je jaki inhibitor resorpcije kosti, zoledronatna kiselina također ima nekoliko antitumorskih svojstava koja bi mogla pridonositi njezinoj cjelokupnoj djelotvornosti u liječenju metastatske koštane bolesti. U nekliničkim ispitivanjima pokazala su se sljedeća svojstva:

- *In vivo*: inhibicija osteoklastične resorpcije kosti, koja mijenja mikrokoliš koštane srži i čini je manje pogodnom za rast tumorskih stanica, anitangiogeno djelovanje i analgetsko djelovanje.
- *In vitro*: inhibicija proliferacije osteoblasta, izravno citostatsko i proapoptotsko djelovanje na tumorske stanice, sinergistički citostatski učinak s drugim antitumorskim lijekovima, antiadhezivno/antiinvazivno djelovanje.

Rezultati kliničkih ispitivanja u sprječavanju koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja zahvaća kosti

Prvo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje uspoređivalo je zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg i placebo kod sprječavanja koštanih događaja (engl. *skeletal related events* - SRE) u bolesnika s karcinomom prostate. Zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg značajno je smanjila udio bolesnika s najmanje jednim koštanim događajem, produljila srednje vrijeme do prvog koštanog događaja za > 5 mjeseci i smanjila godišnju incidenciju događaja po bolesniku – postotak koštanog pobola. Analiza višestrukih događaja pokazala je smanjenje rizika za 36% u nastanku koštanih događaja u skupini koja je uzimala zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg u usporedbi s placebo. Bolesnici koji su primali zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg prijavili su manje povećanje bola od onih koji su primali placebo, a ta je razlika postala značajna u 3., 9., 21. i 24. mjesecu. Manji je broj bolesnika na zoledronatnoj kiselini od 4 mg imao patološke prijelome. Učinci liječenja bili su manje izraženi u bolesnika s blastičkim lezijama. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 2.

U drugom ispitivanju u bolesnika sa solidnim tumorima osim tumora dojke i prostate, zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg značajno je smanjila udio bolesnika s koštanim događajima, produljila srednje vrijeme do prvog koštanog događaja za > 2 mjeseca i smanjila postotak koštanog pobola. Analiza višestrukih događaja pokazala je smanjenje rizika za 30,7% u nastanku koštanih događaja u bolesnika koji su uzimali zoledronatnu kiselinu od 4 mg u usporedbi s onima koji su primali placebo. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 3.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti (bolesnici s karcinomom prostate koji primaju hormonsku terapiju)

| | Bilo koji koštani događaj (+hiperkalcemija uzrokovana tumorom) | | Prijelomi* | | Radioterapija kosti | |
|--|--|---------|----------------------------|---------|----------------------------|---------|
| | Zoledronatna kiselina 4 mg | Placebo | Zoledronatna kiselina 4 mg | Placebo | Zoledronatna kiselina 4 mg | Placebo |
| N | 214 | 208 | 214 | 208 | 214 | 208 |
| Postotak bolesnika s koštanim događajem(%) | 38 | 49 | 17 | 25 | 26 | 33 |
| p vrijednost | 0,028 | | 0,052 | | 0,119 | |
| Srednje vrijeme do koštanog događaja (dani) | 488 | 321 | ND | ND | ND | 640 |
| p vrijednost | 0,009 | | 0,020 | | 0,055 | |
| Postotak koštanog pobola | 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 prijelome kralježaka i drugih kostiju.

**Odnosi se na sve koštane događaje, njihov ukupni broj i vrijeme do pojedinog događaja tijekom ispitivanja.

ND = nije dosegnuto.

NP = nije primjenjivo

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

| | Bilo koji koštani događaj (*hiperkalcemija uzrokovana tumorom) | | Prijelomi* | | Radioterapija kosti | |
|--|---|---------|----------------------------|---------|----------------------------|---------|
| | Zoledronatna kiselina 4 mg | Placebo | Zoledronatna kiselina 4 mg | Placebo | Zoledronatna kiselina 4 mg | Placebo |
| N | 257 | 250 | 257 | 250 | 257 | 250 |
| Postotak bolesnika s koštanim događajem (%) | 39 | 48 | 16 | 22 | 29 | 34 |
| p vrijednost | 0,039 | | 0,064 | | 0,173 | |
| Srednje vrijeme do koštanog događaja (dani) | 236 | 155 | ND | ND | 424 | 307 |
| p vrijednost | 0,009 | | 0,020 | | 0,079 | |
| Postotak koštanog pobola | 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 prijelome kralježaka i drugih kostiju.

**Odnosi se na sve koštane događaje, njihov ukupni broj i vrijeme do pojedinog događaja tijekom ispitivanja.

ND = nije dosegnuto.

NP = nije primjenjivo.

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III uspoređivala se zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg s pamidronatom u dozi od 90 mg svaka 3 do 4 tjedna u bolesnika s multiplim mijelomom ili karcinomom dojke i najmanje jednom koštanom lezijom. Rezultati su pokazali podjednaku djelotvornost zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg i 90 mg pamidronata u sprječavanju koštanih događaja. Analiza višestrukih događaja pokazala je značajno smanjenje rizika za 16% u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u dozi od 4 mg u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali pamidronat. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti (u bolesnika s karcinomom dojke i multiplim mijelomom)

| | Bilo koji koštani događaj (+hiperkalcemija uzrokovana tumorom) | | Prijelomi* | | Radioterapija kosti | |
|---|---|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| | Zoledronatna kiselina 4 mg | Pamidronat 90mg | Zoledronatna kiselina 4 mg | Pamidronat 90mg | Zoledronatna kiselina 4 mg | Pamidronat 90mg |
| N | 561 | 555 | 561 | 555 | 561 | 555 |
| Postotak bolesnika s koštanim događajem (%) | 48 | 52 | 37 | 39 | 19 | 24 |

| | | | | | | |
|---|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| p vrijednost | 0,198 | | 0,653 | | 0,037 | |
| Srednje vrijeme do koštanog događaja (dani) | 376 | 356 | ND | 714 | ND | ND |
| p vrijednost | 0,151 | | 0,672 | | 0,026 | |
| Postotak koštanog pobola | 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 prijelome kralježaka i drugih kostiju.

**Odnosi se na sve koštane događaje, njihov ukupni broj i vrijeme do pojedinog događaja tijekom ispitivanja.

ND = nije dosegnuto.

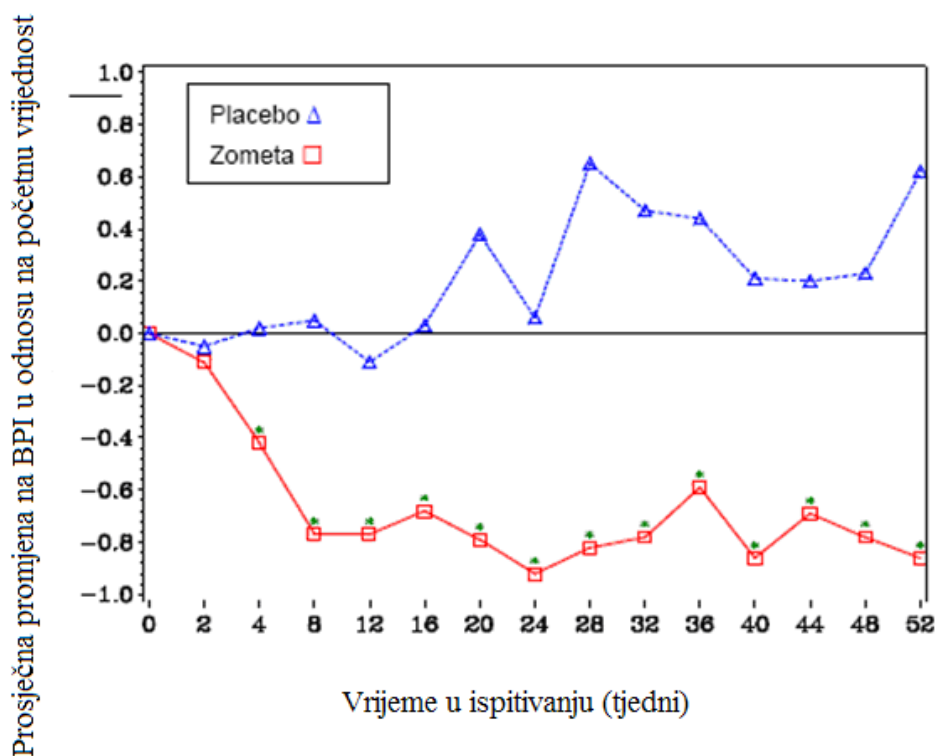
NP = nije primjenjivo.

Zoledronatna kiselina od 4 mg također se ispitala u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u 228 bolesnika s potvrđenim koštanim metastazama karcinoma dojke da bi procijenio učinak 4 mg zoledronatne kiseline na omjer postotka koštanih događaja izračunat kao ukupni broj koštanih događaja (isključujući hiperkalcemiju i prilagođen s obzirom na prethodne prijelome) podijeljen ukupnim rizičnim razdobljem. Bolesnici su primali 4 mg zoledronatne kiseline ili placebo svaka četiri tjedna tijekom jedne godine. Bolesnici su bili ravnomjerno raspodijeljeni u skupinu koja je primala zoledronatnu kiselinu i skupinu koja je primala placebo.

Stopa koštanih događaja (događaja po osobi-godini) iznosila je 0,628 u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu i 1,096 u skupini na placebo. Postotak bolesnika s barem jednim koštanim događajem (isključujući hiperkalcemiju) iznosio je 29,8% u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom i 49,6% u skupini koja je primala placebo ($p=0,003$). Srednje vrijeme do nastupa prvog koštanog događaja nije postignuto u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom do kraja ispitivanja i bilo je značajno dulje u usporedbi s placebom ($p=0,007$). Prema analizi višestrukih događaja, zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg smanjila je rizik od koštanog događaja za 41% (omjer rizika =0,59, $p=0,019$) u usporedbi s placebom.

U skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom primijećeno je statistički značajno poboljšanje rezultata na ljestvici za mjerenje bola (engl. *Brief Pain Inventory* - BPI) nakon 4 tjedna i pri svakom sljedećem mjerenju tijekom ispitivanja u usporedbi s placebom (slika 1). Rezultat na ljestvici bola za zoledronatnu kiselinu bio je dosljedno ispod početne razine, a smanjenje bola bilo je praćeno trendom smanjenja bodova za analgetike.

Slika 1: Prosječna promjena rezultata na ljestvici bola (BPI) u odnosu na početnu vrijednost. Označene su statistički značajne razlike (* $p < 0,05$) između dviju terapija (4 mg zoledronatne kiseline nasuprot placebo)



Rezultati kliničkih ispitivanja u liječenju hiperkalcemije uzrokovane tumorom

Klinička ispitivanja hiperkalcemije uzrokovane tumorom pokazala su da je učinak zoledronatne kiseline obilježen smanjenjem kalcija u serumu i izlučivanja kalcija mokraćom. U ispitivanjima faze I određivanja doze u bolesnika s blagom do umjerenom hiperkalcemijom uzrokovanom tumorom, djelotvorne ispitane doze kretale su se u rasponu od približno 1,2 do 2,5 mg.

Da bi se procijenili učinci 4 mg zoledronatne kiseline u usporedbi s 90 mg pamidronata, kombinirali su se rezultati dva glavna multicentrična ispitivanja u bolesnika s hiperkalcemijom uzrokovanom tumorom u unaprijed planiranoj analizi. Pronašla se brža normalizacija korigiranog kalcija u serumu 4. dana kod doze od 8 mg zoledronatne kiseline i 7. dana kod 4 mg i 8 mg zoledronatne kiseline. Bili su primijećeni sljedeći postotci odgovora:

Tablica 5: Postotak ispitanika s potpunim odgovorom prema danima u kombiniranim ispitivanjima hiperkalcemije uzrokovane tumorom

| | 4. dan | 7. dan | 10. dan |
|--|------------------|------------------|------------------|
| Zoledronatna kiselina 4 mg (N=86) | 45,3% (p=0,104) | 82,6% (p=0,005)* | 88,4% (p=0,002)* |
| Zoledronatna 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 usporedbi s pamidronatom. | | | |

Srednje vrijeme do normokalcemije iznosilo je 4 dana. Srednje vrijeme do relapsa (ponovnog povišenja kalcija u serumu korigiranog albuminom $\geq 2,9$ mmol/l) iznosilo je 30 do 40 dana za bolesnike liječene zoledronatnom kiselinom za razliku od 17 dana za one liječene pamidronatom u

dozi od 90 mg (p vrijednosti: 0,001 za 4 mg i 0,007 za 8 mg zoledronatne kiseline). Nije bilo statistički značajnih razlika između dvije doze zoledronatne kiseline.

U kliničkim ispitivanjima 69 bolesnika s relapsom ili bolešću otpornom na početno liječenje (zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg, 8 mg ili pamidronat u dozi od 90 mg) bilo je ponovno liječeno zoledronatnom kiselinom u dozi od 8 mg. Postotak odgovora u ovih bolesnika bio je približno 52%. Budući da su ti bolesnici bili ponovno liječeni samo dozom od 8 mg, nema dostupnih podataka koji bi omogućili usporedbu s dozom od 4 mg zoledronatne kiseline.

U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s hiperkalcemijom uzrokovanom tumorom, cjelokupni sigurnosni profil bio je sličan po vrsti i težini u sve tri terapijske skupine (zoledronatna 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 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina

Učinci intravenski primijenjene zoledronatne kiseline u liječenju pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s teškim oblikom osteogenesis imperfecta (tipovi I, III i IV) bili su uspoređeni s intravenski primijenjenim pamidronatom u jednom međunarodnom, multicentričnom, randomiziranom ispitivanju otvorenog tipa u dvije terapijske skupine, jedne sa 74 i druge sa 76 bolesnika. Ispitivano liječenje trajalo je 12 mjeseci, a prethodilo mu je probirno razdoblje od 4 do 9 tjedana tijekom kojeg su bolesnici uzimali vitamin D i nadomjeske elementarnog kalcija tijekom najmanje 2 tjedna. Bolesnici u kliničkom programu u dobi od 1 do <3 godine primali su 0,025 mg/kg zoledronatne kiseline (do najveće jednokratne doze od 0,35 mg) svaka 3 mjeseca, a bolesnici u dobi od 3 do 17 godina primali su 0,05 mg/kg zoledronatne kiseline (do najviše jednokratne doze od 0,83 mg) svaka 3 mjeseca. Produžetak ispitivanja proveo se da bi se ispitala dugotrajna opća sigurnost i sigurnost za bubrege kod primjene zoledronatne kiseline jedanput godišnje ili dvaput godišnje tijekom 12-mjesečnog produžetka terapijskog razdoblja u djece koja su dovršila jednu godinu liječenja zoledronatnom kiselinom ili pamidronatom u glavnom ispitivanju.

Primarni ishod ispitivanja bio je postotak promjene u odnosu na početne vrijednosti mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density* - BMD) lumbalne kralježnice 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 zoledronatne kiseline. Konkretno, nije bilo jasnog dokaza djelotvornosti s obzirom na incidenciju prijeloma ili na bol. Nuspojave prijeloma dugih kostiju nogu bile su zabilježene u približno 24% (bedrena kost) i 14% (goljenična kost) bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom nasuprot 12% i 5% u bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta liječenih pamidronatom, bez obzira na tip bolesti i uzrok, no ukupna incidencija prijeloma bila je slična u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom i onih liječenih pamidronatom: 43% (32/74) odnosno 41% (31/76). Na tumačenje rizika od prijeloma utjecala je i činjenica da su prijelomi česti događaji u bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta i dio su procesa bolesti.

Vrsta nuspojava primijećena u ove populacije bila je slična onima koje su prethodno bile primijećene u odraslih bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvaćala kost (vidjeti dio 4.8). Nuspojave navedene prema učestalosti prikazane su u tablici 6. Za to se koristila sljedeća klasifikacija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 6: Nuspojave primijećene u pedijatrijskih bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta¹

| | |
|--|---|
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> | Često: glavobolja |
| <i>Srčani poremećaji</i> | Često: tahikardija |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i> | Često: nazofaringitis |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> | Vrlo često: povraćanje, mučnina Često: bolovi u truhu |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> | Često: bol u udovima, artralgija, mišićno-koštani bol |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> | Vrlo često: pireksija, umor Često: reakcija akutne faze, bol |
| <i>Pretrage</i> | Vrlo često: hipokalcemija Često: hipofosfatemija |

¹ Nuspojave koje nastaju učestalošću manjom od 5% bile su medicinski procijenjene i pokazalo se da su u skladu s dobro utvrđenim sigurnosnim profilom lijeka Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju (vidjeti dio 4.8).

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

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka sa zoledronatnom kiselinom u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hiperkalcemije uzrokovane tumorom i sprječavanju događaja povezanih s koštanim sustavom u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja zahvaća kosti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jednokratne i višekratne infuzije zoledronatne kiseline u dozi od 2, 4, 8 i 16 mg u trajanju od 5 i 15 minuta u 64 bolesnika s koštanim metastazama pružile su sljedeće farmakokinetičke podatke, za koje se pokazalo da ne ovise o dozi.

Nakon početka infuzije zoledronatne kiseline, koncentracija zoledronatne kiseline u plazmi brzo se povisila i postigla vršnu vrijednost na kraju razdoblja infuzije, nakon čega je uslijedilo brzo sniženje na < 10% vršne vrijednosti nakon 4 sata te < 1% vršne vrijednosti nakon 24 sata, a potom produljeno razdoblje vrlo niskih koncentracija koje nisu prelazile 0,1% vršne vrijednosti prije druge infuzije zoledronatne kiseline 28. dana.

Intravenski primijenjena zoledronatna kiselina eliminira se trifaznim procesom: brzim bifazičnim nestankom iz sistemskog krvotoka, uz poluživot $t_{1/2\alpha}$ od 0,24 sata i $t_{1/2\beta}$ od 1,87 sata, za kojim slijedi dugotrajna faza eliminacije uz krajnji poluživot eliminacije $t_{1/2\gamma}$ od 146 sati. Nije došlo do nakupljanja zoledronatne kiseline u plazmi nakon višestrukih doza koje se daju svakih 28 dana. Zoledronatna kiselina se ne metabolizira i izlučuje se neizmijenjena putem bubrega. Tijekom prva 24 sata, $39 \pm 16\%$ primijenjene doze otkrije se u mokraći, dok se preostali dio u načelu veže za koštano tkivo. Iz koštanog tkiva se otpušta vrlo sporo natrag u sustavni krvotok i eliminira putem bubrega. Ukupni klirens iz tijela iznosi $5,04 \pm 2,5$ l/h, ne ovisi o dozi i na njega ne utječu spol, dob, rasa ni tjelesna težina. Produljenje trajanja infuzije s 5 na 15 minuta prouzročilo je 30%-tno sniženje koncentracije

zoledronatne kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo nikakvog učinka na površinu ispod krivulje koncentracije u plazmi u vremenu mjerenja.

Farmakokinetički parametri zoledronatne kiseline, kao i drugih bisfosfonata, uvelike se razlikuju između pojedinih bolesnika..

Za bolesnike s hiperkalcijemijom ili jetrenom insuficijencijom koji su koristili zoledronatnu kiselinu nema dostupnih farmakokinetičkih podataka. Zoledronatna kiselina ne inhibira humane P450 enzime *in vitro*, ne metabolizira se, a u ispitivanjima na životinjama je <3% primijenjene doze nađeno u stolici, što ukazuje da jetrena funkcija u farmakokinetici zoledronatne kiseline nema značajnu ulogu.

Klirens zoledronatne kiseline putem bubrega je u korelaciji s klirensom kreatinina, pri čemu klirens putem bubrega predstavlja $75 \pm 33\%$ klirensa kreatinina, što pokazuje srednja vrijednost od 84 ± 29 ml/min (u rasponu od 22 do 143 ml/min) u 64 ispitana bolesnika s rakom. Populacijske analize pokazuju da bi za bolesnika s klirensom kreatinina od 20 ml/min (teško oštećenje funkcije bubrega), odnosno 50 ml/min (umjereno oštećenje), odgovarajući predviđeni klirens zoledronatne kiseline bio 37%, odnosno 72%, od onoga u bolesnika koji ima klirens kreatinina od 84 ml/min. Dostupni su samo ograničeni farmakokinetički podaci za bolesnike s teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min).

U *in vitro* ispitivanju, zoledronatna kiselina je pokazala niski afinitet za humane krvne stanice, uz srednju vrijednost omjera koncentracije krvi prema plazmi od 0,59 za raspon koncentracije od 30 ng/ml do 5000 ng/ml. Vežanje za proteine plazme je nisko, s nevezanom frakcijom u rasponu od 60% kod 2 ng/ml do 77% kod 2000 ng/ml zoledronatne kiseline.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici

Ograničeni farmakokinetički podaci u djece s teškim oblikom osteogenesis imperfecta ukazuju da je farmakokinetika zoledronatne kiseline u djece u dobi od 3 do 17 godina slična farmakokinetici u odraslih pri sličnoj razini doze u mg/kg. Dob, tjelesna težina, spol i klirens kreatinina izgleda nemaju učinka na sistemsku izloženost zoledronatnoj kiselini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Najviša jednokratna intravenska doza bez letalnog učinka iznosila je 10 mg/kg tjelesne težine u miševa i 0,6 mg/kg u štakora.

Subkronična i kronična toksičnost

Zoledronatna kiselina dobro se podnosila kad se primjenjivala potkožno štakorima i intravenski psima u dozama do 0,02 mg/kg na dan tijekom 4 tjedna. Doza od 0,001 mg/kg na dan primijenjena potkožno u štakora i doza od 0,005 mg/kg primijenjena intravenski jedanput svaka 2–3 dana u pasa do najviše 52 tjedna također su se dobro podnosile.

Najčešći nalaz u ispitivanjima ponovljene doze bio je povećana primarna spongioza u metafizama dugih kostiju životinja u razvoju kod gotovo svih doza, što je odraz farmakološkog antiresorptivnog djelovanja spoja.

Dugotrajna ispitivanja ponovljene parenteralne doze u životinja pokazala su uzak raspon sigurnosti s obzirom na bubrežne učinke, ali najviša kumulativna doza koja ne uzrokuje oštećenje (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 bubrežne učinke pri dozama jednakima ili višima od najviše terapijske doze namijenjene ljudima. Dugotrajna ponovna primjena doza koje se približavaju najvišoj terapijskoj dozi zoledronatne kiseline u ljudi proizvela je toksične učinke na drugim organima, uključujući probavni trakt, jetru, slezenu i pluća te promjene na mjestu primjene intravenske injekcije.

Reproduktivna toksičnost

Zoledronatna kiselina primijenjena potkožno u dozi $\geq 0,2$ mg/kg bila je teratogena u štakora. Iako u kunića nije bila primijećena ni teratogenost niti fetotoksičnost, pronašla se maternalna toksičnost. Distocija je bila opažena pri najnižoj dozi (0,01 mg/kg tjelesne težine) ispitanoj u štakora.

Mutagenost i kancerogenost

Zoledronatna kiselina nije pokazala mutageno djelovanje na provedenim testovima mutagenosti, a ispitivanje kancerogenosti nije pružilo nikakav dokaz kancerogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)
Natrijev citrat (E331)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 36 mjeseci.

Kemijska i fizička stabilnost je dokazana pri temperaturi od 2°C do 8°C u roku od 24 sata kada je razrijeđen sa 100 ml fiziološke otopine ili 5%-tne otopine glukoze.

Nakon razrjeđenja: S mikrobiološkog stanovišta, razrijeđena otopina za infuziju treba se odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i pripremljeni lijek se obično ne bi trebao čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. Prije primjene rashlađenu otopinu treba temperirati na sobnoj temperaturi. Ohlađenu otopinu prije primjene treba zagrijati na sobnu temperaturu.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica: plastična bočica od 5 ml napravljena od prozirnog, bezbojnog cikloolefinskog kopolimera s fluoropolimerom obloženim čepom od brombutilne gume i aluminijskim zatvaračem s plastičnim poklopcem.

Pakiranje sadrži 1 bočicu.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja

Prije primjene, izvucite 5,0 ml koncentrata ili potreban volumen koncentrata iz jedne bočice i dodatno ga razrijedite sa 100 ml otopine za infuziju koja ne sadrži kalcij (0,9%-tna otopina natrijevog klorida ili 5%-tna otopina glukoze).

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima koji sadrže kalcij ili drugim infuzijskim otopinama koje sadrže dvovalentne katione, kao što je Ringerova otopina s laktatom, i treba se primijeniti kao jednokratna intravenska otopina kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Dodatne informacije o rukovanju lijekom Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju, uključujući upute za pripremu smanjenih doza, nalazi se u dijelu 4.2.

Tijekom pripreme infuzije moraju se koristiti aseptičke tehnike. Samo za jednokratnu primjenu.

Smije se primijeniti samo bistra otopina koja ne sadrži čestice i nije promijenila boju.

Zdravstvenim radnicima se savjetuje da ne bacaju neiskorišteni Zolenat 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju u otpadne vode.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-131522926

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.03.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Svibanj, 2018.