

## 1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina medac 4 mg/100 ml otopina za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca sa 100 ml otopine sadrži 4 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Jedan ml otopine sadrži 0,04 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

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

### 4.2 Doziranje i način primjene

Zoledronatnu kiselinu medac bolesnicima smiju propisivati i primjenjivati samo liječnici s iskustvom u intravenskoj primjeni bisfosfonata. Bolesnicima liječenima Zoledronatnom kiselinom medac treba dati Uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

#### Doziranje

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

*Odrasli i starije osobe*

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

Bolesnicima također treba davati peroralni dodatak kalcija od 500 mg i 400 IU vitamina D na dan.

Pri donošenju odluke da se liječe bolesnici s koštanim metastazama radi sprječavanja koštanih događaja treba uzeti u obzir da učinak liječenja nastupa nakon 2 - 3 mjeseca.

*Liječenje hiperkalcemije izazvane tumorom*

*Odrasli i starije osobe*

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

### Oštećenje funkcije bubrega

#### *Hiperkalcemija izazvana tumorom:*

Liječenje bolesnika s hiperkalcemijom izazvanom tumorom koji imaju i teško oštećenje funkcije bubrega zoledronatnom kiselinom dolazi u obzir tek nakon procjene rizika i koristi od liječenja. Bolesnici s vrijednostima kreatinina u serumu većima od 400  $\mu\text{mol/l}$  ili 4,5 mg/dl bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s hiperkalcemijom izazvanom tumorom i vrijednostima kreatinina u serumu manjima od 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:*

Kad se počinje liječenje zoledronatnom kiselinom u bolesnika s multiplim mijelomom ili solidnim tumorom koji je metastazirao u kosti potrebno je odrediti vrijednosti kreatinina u serumu i klirens kreatinina. Klirens kreatinina izračunava se pomoću Cockcroft-Gaultove formule. Zoledronatna kiselina se ne preporučuje u bolesnika koji prije početka liječenja imaju teško oštećenje funkcije bubrega, koje se u ove populacije definira kao klirens kreatinina manji od 30 ml/min. Bolesnici s vrijednošću kreatinina u serumu većom od 265  $\mu\text{mol/l}$  ili 3,0 mg/dl bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja zoledronatne kiseline.

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (definiranom kao klirens kreatinina veći od 60 ml/min) zoledronatna kiselina 4 mg/100 ml otopina za infuziju može se primijeniti izravno bez ikakvog dodatnog razrijeđivanja. U bolesnika s metastazama u kostima koji prije početka liječenja imaju blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega, definirano u ove populacije kao klirens kreatinina od 30 do 60 ml/min, preporučuje se sljedeća doza zoledronatne kiseline (vidjeti također dio 4.4):

<b>Početni klirens kreatinina (ml/min)</b>	<b>Preporučena doza zoledronatne kiseline*</b>
> 60	4,0 mg
50 - 60	3,5 mg*
40 - 49	3,3 mg*
30 - 39	3,0 mg*

\*Doze su izračunate uz pretpostavku da je ciljani AUC 0,66 (mg•h/l) (klirens kreatinina = 75 ml/min). Očekuje se da će snižene doze u bolesnika 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 zoledronatne kiseline, a liječenje treba obustaviti ako se funkcija bubrega pogorša. U kliničkim je ispitivanjima pogoršanje funkcije bubrega bilo definirano na sljedeći način:

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

U kliničkim je ispitivanjima liječenje zoledronatnom kiselinom nastavljeno tek kad se kreatinin vratio na vrijednosti unutar 10% početne vrijednosti (vidjeti dio 4.4). Liječenje zoledronatnom kiselinom treba nastaviti istom dozom koja se davala prije prekida liječenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primjene

Za intravensku primjenu.

Zoledronatnu kiselinu medac 4 mg/100 ml otopinu za infuziju treba dati kao jednokratnu intravensku infuziju u trajanju od najmanje 15 minuta.

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, koja se definira kao klirens kreatinina veći od 60 ml/min, zoledronatna kiselina 4 mg/100 ml otopina za infuziju ne smije se dodatno razrijediti.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuju se snižene doze Zoledronatne kiseline medac 4 mg/100 ml otopine za infuziju (vidjeti dio "Doziranje" iznad i dio 4.4).

Za pripremu sniženih doza za bolesnike s početnim klirensom kreatinina  $\leq 60$  ml/min, vidjeti tablicu 1 niže. Izvucite navedeni volumen Zoledronatne kiseline medac 4 mg/100 ml otopine za infuziju iz boce i zamijenite ga jednakim volumenom sterilne 9 mg/ml (0,9%) otopine za injekciju natrijevog klorida ili 5%-tne otopine glukoze za injekciju.

**Tablica 1:** Priprema sniženih doza Zoledronatne kiseline medac 4 mg/100 ml otopine za infuziju

Početni klirens kreatinina (ml/min)	Izvucite sljedeću količinu Zoledronatne kiseline medac otopine za infuziju (ml)	Zamijenite sljedećim volumenom sterilne otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%), ili 5% otopine glukoze za injekciju (ml)	Prilagođena doza (mg zoledronatne kiseline u 100 ml)
50 - 60	12,0	12,0	3,5
40 - 49	18,0	18,0	3,3
30 - 39	25,0	25,0	3,0

Zoledronatna kiselina medac 4 mg/100 ml otopina za infuziju ne smije se miješati s drugim otopinama za infuziju i treba se primijeniti kao jednokratna intravenska otopina kroz posebnu infuzijsku liniju.

Bolesnici moraju biti dobro hidrirani prije i nakon primjene zoledronatne kiseline.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, 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

Bolesnici moraju biti pregledani prije primjene zoledronatne kiseline kako bi se potvrdilo da su ogovarajuće hidrirani.

Treba izbjeći pretjeranu hidraciju bolesnika s rizikom od srčanog zatajenja.

Nakon početka terapije zoledronatnom kiselinom potrebno je pažljivo pratiti standardne metaboličke parametre hiperkalcemije, kao što su razine kalcija, fosfata i magnezija u serumu. Ako se razviju hipokalcemija, hipofosfatemija ili hipomagnezija, možda bude potrebna kratkotrajna terapija njihovim nadomjescima. Bolesnici s neliječenom hiperkalcemijom najčešće imaju neki stupanj oštećenja funkcije bubrega pa je stoga potrebno razmotriti pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Dostupni su drugi lijekovi koji sadrže zoledronatnu kiselinu kao djelatnu tvar indicirani kod osteoporoze i za liječenje Pagetove bolesti kostiju. Bolesnici koji se liječe zoledronatnom kiselinom medac ne smiju se istovremeno liječiti takvim lijekovima ili bilo kojim drugim bisfosfonatom, budući da nisu poznati kombinirani učinci tih lijekova.

#### Insuficijencija bubrega

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

Pri donošenju odluke da se liječe bolesnici s koštanim metastazama radi sprječavanja koštanih događaja, treba uzeti u obzir da učinak liječenja nastupa nakon 2-3 mjeseca.

Zabilježena je povezanost zoledronatne kiseline s poremećajem funkcije bubrega. Čimbenici koji mogu povećati mogućnost pogoršanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse liječenja zoledronatnom kiselinom u dozi od 4 mg i drugim bisfosfonatima, kao i uzimanje drugih nefrotoksičnih lijekova. Premda je rizik smanjen kod primjene zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg primijenjene tijekom 15 minuta, i dalje može nastupiti pogoršanje funkcije bubrega. Pogoršanje funkcije bubrega, koje napreduje do zatajenja bubrega i dijalize, zabilježeno je u bolesnika nakon početne doze ili jednokratne doze 4 mg zoledronatne kiseline. U nekih bolesnika dolazi do povišenja kreatinina u serumu i kod kronične primjene zoledronatne kiseline u preporučenim dozama za sprječavanje koštanih događaja, iako manje često.

Bolesnicima treba provjeriti razinu kreatinina u serumu prije svake primjene doze zoledronatne kiseline. Nakon početka liječenja bolesnika s metastazama u kostima i blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuju se niže doze zoledronatne kiseline. U bolesnika u kojih se pojave znakovi pogoršanja funkcije bubrega tijekom liječenja treba prekinuti primjenu zoledronatne kiseline. S primjenom zoledronatne kiseline smije se nastaviti tek kad se kreatinin u serumu vrati na vrijednosti unutar 10% početne vrijednosti (vidjeti dio 4.2). Liječenje Zoledronatnom kiselinom medac treba nastaviti istom dozom koja se davala prije prekida liječenja.

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

#### Insuficijencija jetre

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

#### Osteonekroza

##### Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti zabilježena je manje često u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu. Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet i literatura ukazuju na veću učestalost prijavljivanja osteonekroze čeljusti na temelju tipa tumora (uznapredovali rak dojke, multipli mijelom). Ispitivanje je pokazalo da je učestalost osteonekroze čeljusti bila viša u bolesnika s mijelomom u usporedbi s ostalim vrstama raka (vidjeti dio 5.1).

Osim u hitnim slučajevima, u bolesnika s nezacijeljenim otvorenim lezijama mekih tkiva u ustima treba odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja. Prije početka liječenja bisfosfonatima, u bolesnika s istodobnim rizičnim faktorima, preporučuje se stomatološki pregled uz obavljanje preventivnih stomatoloških zahvata i procjena individualne koristi i rizika.

Kada se procjenjuje rizik od razvoja osteonekroze čeljusti u neke osobe, potrebno je u obzir uzeti sljedeće čimbenike rizika:

- jakost bisfosfonata (veći rizik za vrlo jake spojeve), put primjene (veći rizik pri parenteralnoj primjeni) i kumulativna doza bisfosfonata.
- rak, komorbidna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- istodobnu terapiju: kemoterapiju, inhibitore angiogeneze (vidjeti dio 4.5), radioterapiju glave i vrata, kortikosteroide.
- stomatološka povijest bolesti, lošu oralnu higijenu, periodontalnu bolest, invazivne zahvate na zubima (npr. vađenje zuba) i zubne proteze koje loše prijanjaju.

Tijekom liječenja Zoledronatnom kiselinom medac sve bolesnike treba poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na stomatološke preglede i odmah prijave svaki oralni simptom, kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak. Invazivne stomatološke zahvate za vrijeme liječenja treba provoditi samo nakon pažljive procjene i izbjegavati neposredno prije ili poslije liječenja zoledronatnom kiselinom.

Kod bolesnika koji razviju osteonekrozu čeljusti za vrijeme terapije bisfosfonatima, stomatološki kirurški zahvat može pogoršati stanje. Nema dostupnih podataka koji bi pokazali smanjuje li prekid liječenja bisfosfonatima rizik od osteonekroze čeljusti u bolesnika kojima je potreban stomatološki zahvat.

Plan liječenja bolesnika koji razviju ONJ potrebno je postaviti u uskoj suradnji između liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga sa iskustvom u liječenju ONJ. 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 medac.

#### Mišićno-koštani bolovi

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su uzimali bisfosfonate, uključujući zoledronatnu kiselinu, zabilježeni su jaki i ponekad onesposobljavajući bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima. 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 zoledronatnoj kiselini ili drugom bisfosfonatu.

#### Atipični prijelomi bedrene kosti

Uz terapiju bisfosfonatima zabilježeni su atipični suprotrohanterni prijelomi i prijelomi dijafize bedrene kosti, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno uzimali terapiju zbog osteoporozе. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu nastati bilo gdje duž bedrene kosti, od mjesta neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarne zone. Prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume, pri čemu neki bolesnici osjete bol u natkoljenici ili preponama, a na radiološkim slikama često su prisutni znakovi stresnog prijeloma 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 na suprotnoj strani. Zabilježeno je i slabo cijeljenje takvih prijeloma. Ovisno o nalazu 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 liječenja u pojedinog bolesnika.

Bolesnicima treba savjetovati da tijekom liječenja bisfosfonatima prijave svaki 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. Kao posljedica teške hipokalcemije zabilježene su srčane aritmije i neurološke nuspojave (uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju). Zabilježeni su slučajevi teške hipokalcemije koji su zahtijevali hospitalizaciju. U nekim situacijama hipokalcemija može biti životno opasna (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 zoledronatnom kiselinom potrebno je odrediti razinu kalcija u serumu i korigirati hipokalcemiju. Bolesnicima je potrebno davati odgovarajuće nadomjeske kalcija i vitamina D.

#### Natrij

Zoledronatna kiselina medac sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

U kliničkim se ispitivanjima zoledronatna kiselina primjenjivala 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 ili diureticima Henleove petlje, budući da ovi lijekovi mogu imati aditivan učinak i sniziti razinu kalcija u serumu dulje nego što je potrebno (vidjeti dio 4.4).

Potreban je oprez kad se zoledronatna kiselina 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 zoledronatna kiselina primjenjuje u kombinaciji s talidomidom.

Savjetuje se oprez kad se zoledronatna kiselina primjenjuje s antiangiogenim lijekovima, budući da je u bolesnika istovremeno liječenih ovim lijekovima opaženo povećanje incidencije osteonekroze čeljusti.

### **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. Zoledronatna kiselina ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće. Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju trudnoću.

#### Dojenje

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

#### Plodnost

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

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nuspojave poput omaglice i somnolencije 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 zoledronatne kiseline je zabilježena reakcija akutne faze sa 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 primanja zoledronatne kiseline u odobrenim indikacijama: oštećenje funkcije bubrega, osteonekroza čeljusti, reakcija akutne faze, hipokalcemija, fibrilacija atriya, anafilaksija i intersticijska bolest pluća. Učestalost svakog pojedinog utvrđenog rizika navedena je u tablici 2.

### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave navedene u tablici 2 prikupljene su iz kliničkih ispitivanja i prijave nakon stavljanja lijeka u promet, uglavnom kod kroničnog liječenja s 4 mg zoledronatne kiseline:

#### **Tablica 2**

Nuspojave su navedene prema učestalosti prema sljedećoj konvenciji, s time da su prvo navedene najčešće nuspojave: 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).

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	Često: Manje često: Rijetko:	anemija trombocitopenija, leukopenija pancitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Manje često: Rijetko:	reakcija preosjetljivosti angioneurotski edem
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Manje često: Rijetko:	anksioznost, poremećaj spavanja konfuzija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Često: Manje često:  Vrlo rijetko:	glavobolja omaglica, parestezija, disgeuzija, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija konvulzije, hipoestezija i tetanija (kao posljedica hipokalcemije)
<b>Poremećaji oka</b>	Često: Manje često: Rijetko: Vrlo rijetko	konjunktivitis zamagljen vid, skleritis i upala orbite uveitis episkleritis
<b>Srčani poremećaji</b>	Manje često:  Rijetko:	hipertenzija, hipotenzija, fibrilacija atriya, hipotenzija s posljedičnom sinkopom ili cirkulacijskim kolapsom bradikardija, srčana aritmija (kao posljedica hipokalcemije)
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	Manje često: Rijetko:	dispneja, kašalj, bronhokonstrikcija intersticijska bolest pluća

<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često:	mučnina, povraćanje, smanjeni apetit
Manje često:	proljev, zatvor, bolovi u trbuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često:	svrbež, osip (uključujući eritematozni i makularni osip), pojačano znojenje
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Često:	bolovi u kostima, mialgija, artralgija, generalizirani bolovi
Manje često:	mišićni spazmi, osteonekroza čeljusti
Vrlo rijetko:	osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata) i drugih anatomskih mjesta uključujući bedrenu kost i kuk
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Često:	oštećenje funkcije bubrega
Manje često:	akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija
Rijetko:	stečeni Fanconijev sindrom
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
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, oteklinu i otvrdnuće), bol u prsištu, povećanje tjelesne težine, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
Rijetko:	Artritis i oticanje zglobova kao simptomi reakcije akutne faze
<b>Pretrage</b>	
Vrlo često:	hipofosfatemija
Često:	povišeni kreatinin i urea u krvi, hipokalcemija
Manje često:	hipomagnezija, hipokalemija
Rijetko:	hiperkalemija, hipernatremija

#### Opis odabranih nuspojava

##### Oštećenje funkcije bubrega

Zoledronatna kiselina povezuje se s prijavama poremećaja funkcije bubrega. U analizi objedinjenih podataka o sigurnosti primjene zoledronatne kiseline iz registracijskih ispitivanja za sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kosti, sumnjalo se da je učestalost nuspojave oštećenja funkcije bubrega povezana sa zoledronatnom kiselinom (nuspojava) na sljedeći način: multipli mijelom (3,2%), karcinom prostate (3,1%), karcinom dojke (4,3%), karcinom pluća i drugi solidni tumori (3,2%). Čimbenici koji mogu povećati mogućnost propadanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse primanja zoledronatne kiseline ili drugih bisfosfonata, kao i istovremenu 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 čeljusti pretežno su zabilježeni u onkoloških bolesnika liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je Zoledronatna kiselina medac (vidjeti dio 4.4). Mnogi od tih bolesnika također su primali 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.

#### Fibrilacija atrijska

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

#### Reakcija akutne faze

Ova nuspojava sastoji se od skupine simptoma koji uključuju vrućicu, mialgiju, glavobolju, bol u ekstremitetima, mučninu, povraćanje, proljev, artralgijsku i artritis s posljedičnim oticanjem zglobova. Vrijeme nastupa je  $\leq 3$  dana nakon infuzije zoledronatne kiseline, a reakcija se 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 suprohanterični prijelomi i prijelomi dijafize bedrene kosti (nuspojava skupine bisfosfonata).

#### Nuspojave povezane s hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan prepoznat rizik primjene zoledronatne kiseline u odobrenim indikacijama. Na temelju pregleda slučajeva kako u kliničkim ispitivanjima, tako i nakon stavljanja lijeka u promet, postoji dovoljno dokaza koji podupiru povezanost između terapije zoledronatnom kiselinom, zabilježenog slučaja hipokalcemije i sekundarnog razvoja srčane aritmije. Nadalje, postoje dokazi o povezanosti između hipokalcemije i sekundarnih neuroloških događaja zabilježenih u tim slučajevima, uključujući konvulzije, hipoestezijsku 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 (vidjeti pojedinosti u nastavku).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine

## **4.9 Predoziranje**

Kliničko iskustvo s akutnim predoziranjem zoledronatnom kiselinom 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 poremećaji 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

## Mehanizam djelovanja

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

Selektivno djelovanje bisfosfonata na kost temelji se njihovom velikom afinitetu za mineraliziranu kost, no točan molekularni mehanizam koji dovodi do inhibicije osteoklastične aktivnosti još 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 je sljedeća svojstva:

- *in vivo*: inhibicija osteoklastične resorpcije kosti koja mijenja mikrookoliš koštane srži i čini je manje pogodnom za rast tumorskih stanica, antiangiogeno 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.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### Rezultati kliničkih ispitivanja u sprječavanju koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kosti

Prvo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje uspoređivalo je zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg s placebom u sprječavanju koštanih događaja u bolesnika s karcinomom prostate. Zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg značajno je smanjila udio bolesnika s najmanje jednim koštanim događajem, produljila medijan vremena do prvog koštanog događaja za više od 5 mjeseci i smanjila godišnju incidenciju događaja po bolesniku – stopu koštanog pobola. Analiza višestrukih događaja pokazala je smanjenje rizika od nastanka koštanih događaja za 36% u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg u odnosu na 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 bila značajna u 3., 9., 21. i 24. mjesecu. Manji je broj bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg imao patološke prijelome. Učinci liječenja bili su manje izraženi u bolesnika s blastičkim lezijama. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 3.

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

**Tablica 3:** Rezultati djelotvornosti (bolesnici s karcinomom prostate koji primaju hormonsku terapiju)

N	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	Zoledronatna kiselina 4 mg	Placebo	Zoledronatna kiselina 4 mg	Placebo	Zoledronatna kiselina 4 mg	Placebo
	214	208	214	208	214	208
Udio bolesnika s koštanim događajem (%)	38	49	17	25	26	33
p-vrijednost	0,028		0,052		0,119	
Medijan vremena do koštanog	488	321	ND	ND	ND	640

dogadjaja (dani)						
p-vrijednost	0,009		0,020		0,055	
Stopa 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 4:** Rezultati djelotvornosti (solidni tumori osim karcinoma dojke i prostate)

N	Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcemija izazvana tumorom)		Prijelomi*		Radioterapija kosti	
	Zoledronatna kiselina 4 mg	Placebo	Zoledronatna kiselina 4 mg	Placebo	Zoledronatna kiselina 4 mg	Placebo
	257	250	257	250	257	250
Udio bolesnika s koštanim događajem (%)	39	48	16	22	29	34
p-vrijednost	0,039		0,064		0,173	
Medijan vremena do koštanog događaja (dani)	236	155	ND	ND	424	307
p-vrijednost	0,009		0,020		0,079	
Stopa 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 primali pamidronat. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 5.

**Tablica 5:** Rezultati djelotvornosti (u bolesnika s karcinomom dojke i multiplim mijelomom)

N	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	Zoledronat na kiselina 4 mg	Pamidronat 90 mg	Zoledronat na kiselina 4 mg	Pamidronat 90 mg	Zoledronat na kiselina 4 mg	Pamidronat 90 mg
	561	555	561	555	561	555
Udio bolesnika s koštanim događajem (%)	48	52	37	39	19	24
p-vrijednost	0,198		0,653		0,037	
Medijan vremena do koštanog događaja (dani)	376	356	ND	714	ND	ND
p-vrijednost	0,151		0,672		0,026	
Stopa 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.

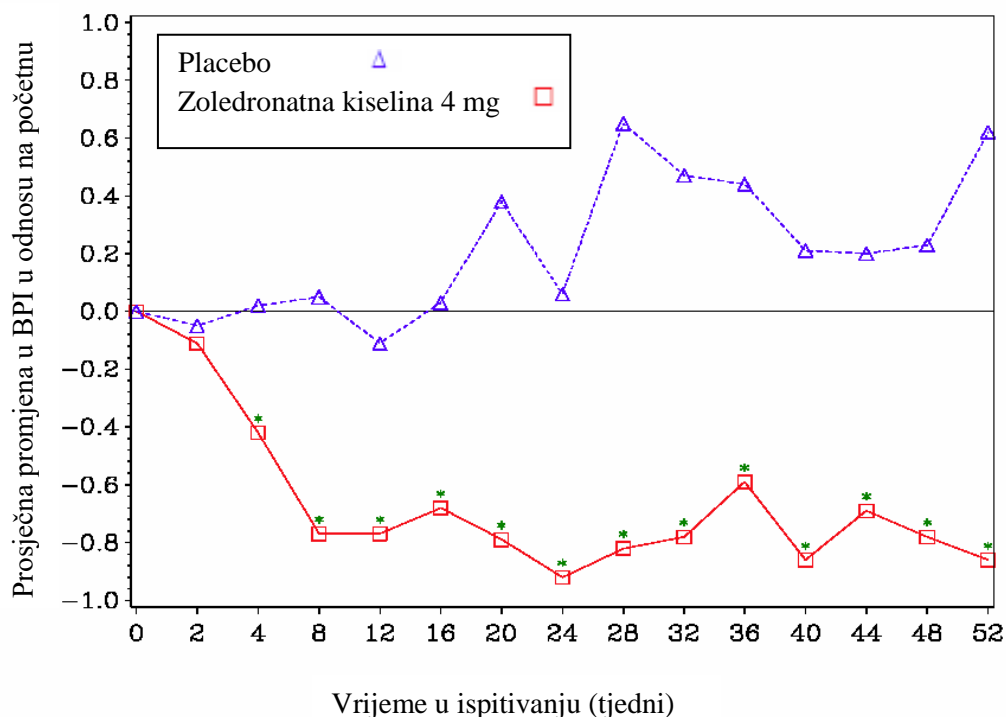
NP Nije primjenjivo.

Zoledronatna kiselina od 4 mg također se ispitivala u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u 228 bolesnika s potvrđenim koštanim metastazama karcinoma dojke da bi se procijenio učinak 4 mg zoledronatne kiseline na omjer stope koštanih događaja izračunatog kao ukupni broj koštanih događaja (bez hiperkalcemije i prilagođen s obzirom na prethodne prijelome) podijeljen s ukupnim rizičnim razdobljem. Bolesnici su primali 4 mg zoledronatne kiseline ili placebo svaka četiri tjedna tijekom jedne godine. Bolesnici su bili podjednako 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. Udio 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). Medijan vremena do nastupa prvog koštanog događaja nije dosegnut u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom do kraja ispitivanja i bio je značajno dulji 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 dvije terapije (4 mg zoledronatne kiseline naspram placebo)



#### Ispitivanje CZOL446EUS122/SWOG

Primarni cilj ovog opservacijskog ispitivanja bio je procijeniti kumulativnu incidenciju osteonekroze čeljusti nakon 3 godine u oboljelih od raka s koštanim metastazama koji su primali zoledronatnu 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 opće bolnice. Bilo je preporučeno provesti stomatološki pregled na početku, ali nije bio obavezan.

Među 3491 bolesnikom kojeg se moglo ocijeniti, potvrđeno je 87 slučajeva dijagnoze osteonekroze čeljusti. Ukupna procijenjena kumulativna incidencija potvrđene osteonekroze čeljusti 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 čeljusti nakon 3 godine bile su najviše u bolesnika s mijelomom (4,3%), a najniže u bolesnika s rakom dojke (2,4%). Broj slučajeva potvrđene osteonekroze čeljusti statistički je bio značajno veći u bolesnika s multiplim mijelomom ( $p=0,03$ ) u usporedbi s ostalim vrstama raka zajedno.

#### Rezultati kliničkih ispitivanja liječenja hiperkalcemije izazvane tumorom

Klinička ispitivanja liječenja hiperkalcemije izazvane tumorom pokazala su da je učinak zoledronatne kiseline obilježen smanjenjem kalcija u serumu i smanjenim izlučivanjem kalcija mokraćom. U ispitivanjima faze I, određivanja doze u bolesnika s blagom do umjerenom hiperkalcemijom izazvanom tumorom, djelotvorne ispitivane 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, u unaprijed planiranoj analizi kombinirali su se rezultati dva glavna multicentrična ispitivanja u bolesnika s hiperkalcemijom izazvanom tumorom. Pronašla se brža normalizacija korigiranog kalcija u serumu 4. dana za 8 mg zoledronatne kiseline i 7. dana za 4 mg i 8 mg zoledronatne kiseline. Bili su primijećene sljedeće stope odgovora:

**Tablica 6:** Udio ispitanika s potpunim odgovorom prema danima u kombiniranim ispitivanjima liječenja hiperkalcemije izazvane 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.			

Medijan vremena do normokalcemije iznosio je 4 dana. Medijan vremena do relapsa (ponovnog povišenja kalcija u serumu korigiranog za albumin  $\geq 2,9$  mmol/l) iznosio je 30 do 40 dana u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom za razliku od 17 dana u onih liječenih 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 je 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 liječeno zoledronatnom kiselinom u dozi od 8 mg. Stopa odgovora u ovih bolesnika bila 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 izazvanom 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) usporedili su se s učincima intravenski primijenjenog pamidronata 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 uključeni u klinički program 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 zoledronatne kiseline i njezina sigurnost za bubrege kod primjene jedanput ili dvaput godišnje tijekom 12-mjesečnog produžetka terapijskog razdoblja u djece koja su dovršila godinu dana liječenja zoledronatnom 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 zoledronatne kiseline. Konkretno, nije bilo jasnog dokaza djelotvornosti s obzirom na incidenciju prijeloma ili bol. Nuspojava prijeloma dugih kostiju nogu bila je zabilježena u približno 24% (bedrena kost) i 14% (goljениčna kost) bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom naspram 12% odnosno 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) naspram 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 uznapređovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost (vidjeti dio 4.8). Nuspojave navedene prema učestalosti prikazane su u tablici 7. Za to se koristila sljedeća uobičajena

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 7:** Nuspojave primijećene u pedijatrijskih bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Nuspojave koje nastaju učestalošću  $< 5\%$  bile su medicinski procijenjene i pokazalo se da su u skladu s dobro utvrđenim sigurnosnim profilom zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.8).

Čini se da je u pedijatrijskih bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta zoledronatna 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 referentnog lijeka koji sadrži zoledronatnu kiselinu u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hiperkalcemije izazvane 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.

### Distribucija

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.

## Eliminacija

Intravenski primijenjena zoledronatna kiselina eliminira se procesom u tri faze: brzim bifazičnim nestankom iz sistemskog krvotoka, uz poluvijek  $t_{1/2\alpha}$  od 0,24 sata i  $t_{1/2\beta}$  od 1,87 sati, za kojim slijedi dugotrajna faza eliminacije uz terminalni poluvijek 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.

U *in vitro* ispitivanju, zoledronatna kiselina je pokazala niski afinitet za stanice ljudske krvi, uz srednju vrijednost omjera koncentracije u krvi prema plazmi od 0,59 za raspon koncentracije od 30 ng/ml do 5000 ng/ml. Vezanje 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

### Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za zoledronatnu kiselinu u bolesnika s hiperkalcemijom ili bolesnika s teškom insuficijencijom jetre. Zoledronatna kiselina ne inhibira ljudske P450 enzime *in vitro*, ne pokazuje biotransformaciju, a u ispitivanjima na životinjama < 3% primijenjene doze otkrilo se u izmetu, što pokazuje da funkcija jetre nema važnu ulogu u farmakokinetici zoledronatne kiseline.

### Oštećenje funkcije bubrega

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

### Pedijatrijski bolesnici

Ograničeni farmakokinetički podaci u djece s teškim oblikom osteogenesis imperfecta ukazuju na to da je farmakokinetika zoledronatne kiseline u djece u dobi od 3 do 17 godina slična onoj u odraslih pri sličnoj razini doze u mg/kg. Čini se da dob, tjelesna težina, spol i klirens kreatinina ne utječu na sustavnu 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 supkutano 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 supkutano u štakora i doza od 0,005 mg/kg primijenjena intravenski u pasa jedanput svaka 2–3 dana 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 na životinjama pokazala su uzak raspon sigurnosti s obzirom na učinke na bubrege, 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 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 u ljudi proizvela je toksične učinke na drugim organima, uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, slezenu i pluća te promjene na mjestu primjene intravenske injekcije.

#### Reproduktivna toksičnost

Zoledronatna kiselina primijenjena supkutano u dozama  $\geq 0,2$  mg/kg u štakora pokazala je teratogeno djelovanje. Iako u 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 u štakora.

#### Mutagenost i kancerogeni potencijal

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  
natrijev citrat  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ne smije se dopustiti da lijek dođe u kontakt s otopinama koje sadrže kalcij i ne smije ga se miješati niti davati intravenski s nijednim drugim lijekom kroz istu infuzijsku liniju.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena boca: 3 godine.

Nakon prvog otvaranja: dokazana kemijska i fizikalna stabilnost iznosi 4 dana na temperaturi od 2°C-8°C i 25°C.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u staklenim bocama, polietilenskim, polivinilkloridnim i polipropilenskim infuzijskim linijama i infuzijskim vrećicama (napunjene otopinom za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili 5% w/v otopinom glukoze) iznosi 96 sati na temperaturi od 2°C-8°C i 25°C.

Nakon prvog otvaranja i razrjeđenja: s mikrobiološkog stanovišta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C osim ako se razrjeđivanje provelo u kontroliranim i provjereno aseptičkim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boca od bezbojnog stakla tipa I s čepom od halobutilne gume obloženim fluoropolimerom i aluminijskim „flip-off“ poklopcem.

Jedna bočica sadrži 100 ml otopine.

Zoledronatna kiselina medac isporučuje se u pakiranjima koja sadrže 1 bocu ili višestrukim pakiranjima s 4 kutija od kojih svaka sadrži 1 bocu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Dodatne informacije o rukovanju Zoledronatnom kiselinom medac 4 mg/100 ml otopinom za infuziju, uključujući upute za pripremu sniženih doza pomoću boce s gotovom Zoledronatnom kiselinom medac, nalaze 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 neiskorištenu Zoledronatnu kiselinu medac u otpadne vode.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Njemačka

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

EU/1/12/779/004  
EU/1/12/779/005

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 3. kolovoza 2012.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. travanj 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

09/2020

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.