

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Zometa[®], 4 mg/5 mL, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: zoledronska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži:
4 mg zoledronske kiseline što odgovara 4,264 mg, zoledronske kiseline, monohidrat.

Jedan mL koncentrata sadrži 0,8 mg zoledronske kiseline.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Prevencija komplikacija na kostima (patoloških fraktura, kompresija kičme, zračenje ili operacija kostiju ili hiperkalcemije izazvane tumorom) kod odraslih pacijenata sa uznapredovalim malignitetom koji zahvata i kosti.
- Terapija odraslih pacijenata sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom (engl. *Tumor-induced hypercalcaemia (TIH)*).

4.2. Doziranje i način primene

Lek Zometa može propisivati i primenjivati samo lekar sa iskustvom u primeni intravenskih bisfosfonata. Pacijentima koji su na terapiji lekom Zometa trebalo bi dati Uputstvo za lek i Karticu – podsetnik za pacijenta.

Doziranje

Prevencija komplikacija na skeletu kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetom koji zahvata i kosti
Odrasli i stariji pacijenti

Za prevenciju komplikacija na skeletu kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetom koji zahvata i kosti preporučuje se doza od 4 mg zoledronske kiseline svake 3 do 4 nedelje. Pacijenti treba svakodnevno da dobijaju i 500 mg suplemenata kalcijuma oralno i 400 i.j. vitamina D.

Prilikom odlučivanja o tome da li prevenciju komplikacija na kostima sprovoditi kod pacijenata sa metastazama na kostima, potrebno je imati u vidu da pojavu terapijskih efekata treba očekivati tek za 2-3 meseca.

Terapija hiperkalcemije izazvane tumorom

Odrasli i stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije bubrega

Hiperkalcemija izazvana tumorom:

Kod pacijenata sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom koji takođe imaju teško oštećenje funkcije bubrega, lek Zometa se može uvesti u terapiju tek posle procene odnosa koristi i rizika terapije. U kliničkim ispitivanjima lek nisu dobijali pacijenti sa koncentracijom kreatinina u serumu >400 mikromola/L ili $>4,5$ mg/dL. Kod pacijenata sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom i sa koncentracijom kreatinina u serumu < 400 mikromola/L ili $< 4,5$ mg/dL (videti odeljak 4.4), nije neophodno podešavanje doze.

Prevenција komplikacija na skeletu kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetom koji zahvata i kosti:

Kada se Zometa uvodi u terapiju kod pacijenata sa multiplim mijelomom ili metastatskim lezijama na kostima, poreklom od solidnih tumora, neophodno je odrediti nivoe kreatinina u serumu i klirens kreatinina (CLCr). CLCr se izračunava na osnovu nivoa kreatinina u serumu pomoću *Cockcroft-Gault* formule. Zometa se ne preporučuje pacijentima koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega pre započinjanja terapije, a koje se u ovoj populaciji definiše kao CLCr < 30 mL/min. U kliničkim ispitivanjima sa lekom Zometa, bili su isključeni pacijenti čiji je nivo kreatinina u serumu bio >265 mikromola/L ili $>3,0$ mg/dL.

Kod pacijenata sa metastazama na kostima i blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, pre započinjanja terapije, koja se za ovu populaciju definiše kao CLCr 30-60 mL/min, preporučuje se primena leka Zometa u sledećim dozama (videti takođe odeljak 4.4):

Početne vrednosti klirensa kreatinina (mL/min)	Preporučene doze leka Zometa*
> 60	4,0 mg zoledronske kiseline
50-60	3,5 mg* zoledronske kiseline
40-49	3,3 mg* zoledronske kiseline
30-39	3,0 mg* zoledronske kiseline

*Doze se računaju u odnosu na ciljne vrednosti PIK-a od 0,66 (mg•h/L) (CLCr=75 mL/min). Redukovane doze za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega izražene su tako da se očekuje da postignu isti PIK kao što je kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 75 mL/min.

Nakon započinjanja terapije, trebalo bi odrediti kreatinin u serumu pre primene svake doze leka Zometa, a terapiju treba obustaviti ako se bubrežna funkcija pogorša. U kliničkim ispitivanjima, pogoršanje bubrežne funkcije definiše se na sledeći način:

- za pacijente sa normalnim početnim koncentracijama kreatinina u serumu ($<1,4$ mg/dL odnosno < 124 mikromola/L), porast od 0,5 mg/dL ili 44 mikromola/L;
- za pacijente sa abnormalnom početnom koncentracijom kreatinina u serumu ($>1,4$ mg/dL ili > 124 mikromola/L), porast od $= 1,0$ mg/dL ili 88 mikromola/L.

U kliničkim studijama, Zometa je ponovo uključivan u terapiju samo kada su se vrednosti kreatinina vratile na nivo koji je u okviru 10% veći od početnih vrednosti (videti odeljak 4.4). Terapiju lekom Zometa trebalo bi ponovo započeti sa istim dozama kao i pre prekidanja terapije.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene zoledronske kiseline kod dece uzrasta od 1 do 17 godina nisu utvrđene. Podaci koji su trenutno dostupni opisani su u odeljku 5.1, ali ne može se dati preporuka o doziranju.

Način primene

Intravenska upotreba.

Lek Zometa, 4 mg, koncentrat za rastvor za infuziju, dalje se razblažuje sa 100 mL (videti odeljak 6.6) i primenjuje se kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta.

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega, preporučuju se redukovane doze leka Zometa (videti deo „Doziranje“ i odeljak 4.4).

Uputstva za pripremanje redukovanih doza

Izvučite potrebnu količinu koncentrata, na sledeći 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 informacije o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6. Izvučena količina koncentrata mora se zatim razblažiti u 100 mL sterilnog 0,9% rastvora NaCl ili 5% rastvora glukoze. Doza se mora primeniti kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta.

Lek Zometa koncentrat za rastvor za infuziju se ne sme mešati sa infuzionim rastvorima koji sadrže kalcijum ili druge dvovalentne katjone kao što je laktatni Ringerov rastvor i treba da se primenjuje kao jednokratna intravenska infuzija u posebnoj infuzionoj liniji.

Pacijenti moraju biti dobro hidrirani pre i nakon primene leka Zometa.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, na druge bisfosfonate ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u odeljku 6.1.
- Dojenje (videti odeljak 4.6.)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta

Pacijenti moraju biti pregledani pre nego što prime lek Zometa da bi se utvrdilo da li su dovoljno hidrirani.

Treba izbegavati preveliki unos tečnosti kod pacijenata kod kojih postoji rizik od srčane insuficijencije.

Nakon započinjanja terapije lekom Zometa treba pažljivo kontrolisati standardne metaboličke parametre vezane za hiperkalcemiju, kao što su: nivo kalcijuma, fosfata i magnezijum u serumu. Ako se pojave hipokalcemija, hipofosfatemija ili hipomagnezijemija, može biti neophodna kratkotrajna terapija nadoknade (suplementna terapija). Pacijenti sa nelečenom hiperkalcemijom generalno imaju izvestan stepen poremećaja bubrežne funkcije, zbog čega je neophodno pažljivo kontrolisati funkciju bubrega.

Lek Zometa sadrži istu aktivnu supstancu kao i lek Aclasta (zoledronska kiselina). Pacijenti koji koriste lek Zometa ne treba istovremeno da primaju i lek Aclasta ili bilo koje druge bisfosfonate, s obzirom na to da su kombinovani efekti ovih lekova nepoznati.

Bubrežna insuficijencija

Kod pacijenata sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom ili je nastala dokazanim pogoršanjem funkcije bubrega, neophodno je na odgovarajući način proceniti da li potencijalna korist od terapije lekom Zometa prevazilazi mogući rizik.

Prilikom odlučivanja o tome da bi prevenciju komplikacija na kostima trebalo sprovesti kod pacijenata sa metastazama na kostima, potrebno je imati u vidu da pojavu terapijskih efekata treba očekivati tek za 2-3 meseca.

Primena leka Zometa je povezana sa prijavljivanjem poremećaja bubrežne funkcije. Faktori koji mogu da povećaju mogućnost za pogoršanje funkcije bubrega su dehidracija, postojeće oboljenje bubrega, višestruko ponavljanje ciklusa terapije lekom Zometa i drugim bisfosfonatima kao i upotreba drugih nefrotoksičnih lekova mogu još više pogoršati funkciju bubrega. Iako je tada rizik manji, do pogoršanja

funkcije bubrega može doći i kada se lek Zometa u dozi od 4mg prima u vremenskom periodu dužem od 15 minuta. Posle početne ili jednokratne doze od 4 mg zoledronske kiseline prijavljivani su slučajevi pogoršanja funkcije bubrega koji su progredirali do bubrežne insuficijencije i dijalize. Ne tako često se može javiti porast kreatinina u serumu kod nekih pacijenata kod kojih se lek Zometa hronično primenjuje u preporučenim dozama za prevenciju komplikacija na kostima.

Nivo kreatinina u serumu potrebno je određivati pre svake sledeće doze leka Zometa. Posle započinjanja terapije, kod pacijenata sa metastazama kostiju sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuju se niže doze zoledronske kiseline. Kod pacijenata koji pokazuju znakove pogoršanja bubrežne funkcije tokom lečenja, terapiju lekom Zometa treba prekinuti. Terapiju lekom Zometa treba ponovo započeti samo kada se nivo kreatinina u serumu vrati do unutar 10% od početnih vrednosti. Terapiju lekom Zometa treba ponovo započeti sa istom dozom koja je primenjivana pre prekida terapije.

S obzirom na potencijalni uticaj zoledronske kiseline na bubrežnu funkciju, nedostatak kliničkih podataka o bezbednosti primene leka kod pacijenata sa teškim poremećajem bubrežne funkcije (u kliničkim ispitivanjima to su pacijenti sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom čiji je nivo kreatinina u serumu ≥ 400 mikromol/L ili $\geq 4,5$ mg/dL kao i pacijenti sa karcinomom i metastazama kostiju, čiji je nivo kreatinina u serumu ≥ 265 mikromol/L ili $\geq 3,0$ mg/dL) na početku i na samo ograničene farmakokinetičke podatke kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 mL/min), primena leka Zometa se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Insuficijencija jetre

Pošto postoje samo ograničeni klinički podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ne mogu se dati specifične preporuke za ovu populaciju pacijenata.

Osteonekroza

Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice je bila povremeno prijavljivana u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet kod pacijenata koji su primali lek Zometa.

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

Prilikom procene individualnog rizika od razvoja osteonekroze vilice, treba uzeti u obzir sledeće faktore rizika:

- Potentnost bisfosfonata (veći rizik kod visoko potentnih jedinjenja), način primene (veći rizik kod parenteralne primene) i kumulativnu dozu bisfosfonata.
- Karcinom, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- Istovremene terapije: hemoterapija, inhibitori angiogeneze (videti odeljak 4.5), radioterapija vrata i glave, kortikosteroidi.
- Bolest zuba u anamnezi, lošu oralnu higijenu, periodontalnu bolest, invazivne dentalne zahvate (npr. vađenje zuba) i zubnu protezu koja loše prijanja.

Tokom terapije lekom Zometa, sve pacijente treba ohrabrivati da održavaju dobru oralnu higijenu, idu na redovne preglede i kontrole kod stomatologa i odmah prijave bilo koji oralni simptom kao što su klaćenje zuba, bol ili otok, ili ranice koje ne zarastaju ili ranice sa sekrecijom i iscedkom.

U toku terapije, trebalo bi oprezno razmotriti da li da se izvode invazivni zahvati na zubima i trebalo bi ih izbegavati u bliskom vremenskom periodu od primene zoledronske kiseline.

Kod pacijenata kod kojih se razvila osteonekroza vilice dok su na terapiji bisfosfonatima, oralna hirurška intervencija može da pogorša stanje. Nema raspoloživih podataka o pacijentima kojima je neophodna

stomatološka procedura koji bi ukazali na potrebu za obustavljanjem terapije bisfosfonatima u cilju redukcije rizika od osteonekroze vilice.

Plan terapije pacijenata kod kojih se razvije osteonekroza vilice treba da bude određen u bliskoj saradnji lekara koji vodi terapiju i stomatologa ili oralnog hirurga sa iskustvom u lečenju osteonekroze vilice. Ukoliko je moguće treba razmotriti privremeni prekid terapije zoledronskom kiselinom do izlečenja i ublažavanja pratećih faktora rizika.

Osteonekroza spoljašnjeg ušnog kanala

Osteonekroza spoljašnjeg ušnog kanala je prijavljena kod primene bisfosfonata, uglavnom povezana sa dugotrajnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze spoljašnjeg ušnog kanala uključuju primenu steroida i hemoterapije i/ili lokalne faktore rizika kao što su infekcija ili trauma. Mogućnost osteonekroze spoljašnjeg ušnog kanala bi trebalo uzeti u obzir kod pacijenata koji uzimaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvataju uvo uključujući hronične infekcije uva.

Mišićnoskeletni bol

U postmarketinškom iskustvu, prijavljivani su slučajevi teškog i povremeno onesposobljavajućeg bola u kostima, zglobovima, i/ili mišićima kod pacijenata koji primaju lek Zometa. Međutim, takvi izveštaji nisu česti. Vreme do pojave simptoma variralo je od jednog dana do nekoliko meseci posle početka terapije. Većina pacijenata je imala olakšanje ovih simptoma posle prestanka uzimanja terapije. Kod manje grupe pacijenata simptomi su se ponovo pojavili kada je lek Zometa ili drugi bisfosfonat ponovo uveden.

Atipične frakture femura

Kod terapije bisfosfonatima prijavljivane su atipične suprohanterične i dijafizalne frakture femura, prvenstveno kod pacijenta koji primaju dugotrajnu terapiju zbog osteoporoze. Ove transversalne (poprečne) ili kratke dijagonalne (kose) frakture se mogu pojaviti bilo gde na femuru odmah ispod malog trohantera do odmah iznad suprakondilarnog dela. Ove frakture se javljaju ili u slučaju kada nema traume ili kod minimalne traume, i neki pacijenti osećaju bol u butini ili preponi, koji je često povezan sa radiološkim nalazom stres fraktura, nedeljama pre nego što se ispolji kompletna fraktura femura. Frakture su često obostrane, tako da se mora pregledati i femur druge noge kod pacijenata koji su na terapiji bisfosfonatima i koji su imali frakturu vrata femura. Prijavljivano je takođe sporo zarastanje ovih fraktura. Prekid terapije bisfosfonatima kod pacijenata za koje se sumnja da imaju atipičnu frakturu femura trebalo bi razmotriti na osnovu procene pacijenta, zasnovane na individualnom odnosu korist /rizik.

Tokom terapije bisfosfonatima pacijente bi trebalo savetovati da prijave bilo kakav bol u butini, kuku ili preponi i svaki pacijent kod koga se jave ovi simptomi se mora pregledati zbog nekompletne frakture femura.

Hipokalcemija

Prijavljeni su slučajevi hipokalcemije kod pacijenata koji su lečeni lekom Zometa. Srčana aritmija i neurološki neželjeni događaji (uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju) prijavljeni su sekundarno uz slučajeve teške hipokalcemije. Prijavljeni su i slučajevi teške hipokalcemije koji su zahtevali hospitalizaciju. U nekim slučajevima, hipokalcemija može biti opasna po život (videti odeljak 4.8). Savetuje se oprez kada se lek Zometa primenjuje sa lekovima za koje se zna da dovode do hipokalcemije, jer mogu imati sinergističko delovanje koje rezultuje teškom hipokalcemijom (videti odeljak 4.5). Pre uvođenja terapije lekom Zometa, potrebno je odrediti nivo kalcijuma u serumu i korigovati hipokalcemiju. Pacijentima treba davati adekvatne količine suplemenata kalcijuma i vitamina D.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U kliničkim ispitivanjima, lek Zometa je primenjivan istovremeno sa uobičajenim antikancerskim lekovima, diureticima, antibioticima i analgeticima bez pojave klinički uočljivih interakcija. Zoledronska kiselina se ne vezuje u značajnoj meri za proteine plazme i ne inhibira humane enzime P450 *in vitro* (videti odeljak 5.2), ali zvanična ispitivanja kliničkih interakcija nisu obavljena.

Savetuje se oprez kad se bisfosfonati primenjuju sa aminoglikozidima, kalcitoninom ili diureticima Henleove petlje, pošto ovi lekovi mogu imati aditivni efekat, koji rezultuje nižim nivoom kalcijuma u serumu (serumskog kalcijuma) koji traje duže nego što je potrebno (videti odeljak 4.4).

Treba biti oprezan kad se lek Zometa koristi sa drugim potencijalno nefrotoksičnim lekovima. Takođe treba obratiti pažnju na mogućnost da se tokom lečenja razvije hipomagnezijemija.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, može se povećati rizik od bubrežne disfunkcije kada se lek Zometa koristi u kombinaciji sa talidomidom.

Savetuje se oprez prilikom primene leka Zometa sa lekovima koji imaju antiangiogeno dejstvo jer je uočena povećana učestalost osteonekroze vilice kod pacijenata koji su istovremeno lečeni ovim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primeni zoledronske kiseline u trudnoći. Reproductivne studije na životinjama sa zoledronskom kiselinom pokazale su reproductivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznat potencijalni rizik primene kod ljudi. Lek Zometa ne treba da se koristi u toku trudnoće. Žene u reproductivnom periodu treba posavetovati da izbegavaju da zatrudne.

Dojenje

Nije poznato da li se zoledronska kiselina izlučuje u humano mleko. Lek Zometa je kontraindikovano kod žena koje doje (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Potencijalni neželjeni efekti zoledronske kiseline na plodnost su procenjivani na pacovima na roditeljskoj i F1 generaciji. Došlo je do preteranog farmakološkog efekta za koji se smatra da je povezan sa inhibicijom metabolizma kalcijuma u kostima od strane jedinjenja, i dovodi do hipokalcemije u periodu okota, kao klasni efekat bisfosfonata, distocije i ranog završavanja studije. Zbog toga se na osnovu ovih rezultata ne može utvrditi definitivno delovanje zoledronske kiseline na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neželjene reakcije kao što su vrtoglavica i pospanost, mogu imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilom ili korišćenja mašina, zbog toga je neophodno biti oprezan kada se lek Zometa koristi u isto vreme tokom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U toku tri dana od primene leka Zometa, često se prijavljuje reakcija akutne faze sa simptomima koji uključuju bol u kostima, groznicu, zamor, artralgiiju, mijalgiju, ukočenost i artritis sa posledičnim otokom zglobova; ovi simptomi obično nestaju tokom nekoliko dana (videti opis izabranih neželjenih dejstava).

Utvrđeni su sledeći važni rizici primene leka Zometa u odobrenim indikacijama: oštećenje bubrežne funkcije, osteonekroza vilice, reakcija akutne faze, hipokalcemija, arijalna fibrilacija, anafilaksa, intersticijalna bolest pluća. Učestalost za svaki određeni rizik je prikazana u Tabeli 1.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije leka, navedene u **Tabeli 1**, prikupljene su iz kliničkih studija i postmarketinških izveštaja koje prate uglavnom hroničnu terapiju sa 4 mg zoledronske kiseline:

Tabela 1

Neželjena dejstva su rangirana prema učestalosti, i to prvo od najčešćih, koristeći sledeću konvenciju:

veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne mogu se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	
Česta:	anemija
Povremena:	trombocitopenija, leukopenija
Retka:	pancitopenija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
Povremena:	reakcija preosetljivosti
Retka:	angioneurotski edem
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	
Povremena:	anksioznost, poremećaj spavanja
Retka:	konfuzija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Česta:	glavobolja
Povremena:	vertoglavica, parestezija, disgeuzija, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija
Veoma retka:	konvulzije, hipoestezija i tetanija (kao posledica hipokalcemije)
<i>Poremećaji oka</i>	
Česta:	konjunktivitis
Povremena:	zamućen vid, skleritis i orbitalna inflamacija
Retka:	uveitis
Veoma retka:	episkleritis
<i>Kardiološki poremećaji</i>	
Povremena:	hipertenzija, hipotenzija, atrijalna fibrilacija, hipotenzija koja vodi u sinkopu ili cirkulatorni kolaps
Retka:	bradikardija, srčana aritmija (kao posledica hipokalcemije)
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
Povremena:	dispneja, kašalj, bronhokonstrikcija
Retka:	intersticijalna bolest pluća
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Česta:	mučnina, povraćanje, smanjen apetit
Povremena:	dijareja, konstipacija, abdominalni bol, dispepsija, stomatitis, suva usta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Povremena:	svrab, osip (uključujući eritematozni i makularni osip), pojačano znojenje
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Česta:	bol u kostima, mialgija, artralgiya, opšti bol
Povremena:	grčevi u mišićima, osteonekroza vilice
Veoma retka:	osteonekroza spoljašnjeg ušnog kanala (neželjeno dejstvo klase bisfosfonata)
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	
Česta:	oštećenje funkcije bubrega
Povremena:	akutna bubrežna insuficijencija, hematurija, proteinurija
Retka:	stečeni <i>Fankonijev</i> sindrom
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
Česta:	groznica, sindrom sličan gripu (uključujući zamor, ukočenost, slabost i crvenilo)
Povremena:	astenija, periferni edem, reakcije na mestu ubrizgavanja (uključujući bol, iritaciju, otok, induraciju), bol u grudima, porast telesne mase,

	anafilaktička reakcija/šok, urtikarija
Retka	Artritis i otok zglobova kao simptomi reakcije akutne faze
Ispitivanja	
Veoma česta:	hipofosfatemija
Česti:	porast nivoa kreatinina i ureje u krvi, hipokalcemija
Povremena:	hipomagnezijemija, hipokalijemija
Retka:	hiperkalijemija, hipernatrijemija

Opis izabраних neželjenih reakcija

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Zometa je povezan sa izveštajima o bubrežnoj disfunkciji. U objedinjenim analizama bezbednosnih podataka iz registracionih studija leka Zometa za prevenciju komplikacija na kostima kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetom koji zahvata i kosti, učestalost neželjenih dejstava vezanih za poremećaj bubrežne funkcije za koje se sumnja da su povezani sa lekom Zometa (neželjena dejstva) je bila sledeća: mutipli mijelom (3,2 %), kancer prostate (3,1 %), kancer dojke (4,3,%), kancer pluća i drugi solidni tumori (3,2 %).

Faktori koji mogu da povećaju mogućnost pogoršanje bubrežne funkcije uključuju dehidraciju, prethodno postojeće oštećenje funkcije, bubrega višestruku terapiju lekom Zometa ili drugim bisfosfonatima, kao i istovremenu primenu nefrotoksičnih lekova ili davanje leka kroz infuziju u kraćem vremenskom periodu nego što je propisano. Pogoršanje bubrežne funkcije, progresija do bubrežne insuficijencije i dijalize su prijavljeni kod pacijenata posle inicijalne doze ili jednokratne doze od 4 mg zoledronske kiseline (videti odeljak 4.4).

Osteonekroza vilice

Slučajevi osteonekroze vilice prijavljivani su, pre svega kod onkoloških pacijenata koji su lečeni lekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je lek Zometa (videti odeljak 4.4). Mnogi od ovih pacijenata takođe su primali hemoterapiju i kortikosteroide i imali su znakove lokalne infekcije uključujući osteomijelitis. Većina izveštaja se odnosi na onkološke pacijente nakon vađenja zuba ili nekih drugih oralno hirurških intervencija.

Atrijalna fibrilacija

U jednoj 3-godišnjoj, randomizovanoj, dvostruko-slepoj kontrolisanoj studiji kojom je procenjena efikasnost i bezbednost primene 5 mg zoledronske kiseline jednom godišnje u odnosu na placebo u terapiji postmenopauzne osteoporoze (PMO), ukupna incidenca atrijalne fibrilacije bila je 2,5% (96 od 3862) kod pacijenata koji su primali 5 mg zoledronske kiseline i 1,9% (75 od 3852) kod pacijenata koji su primali placebo. Stopa teških atrijalnih fibrilacija bila je 1,3% (51 od 3862) kod pacijenata koji su primali 5 mg zoledronske kiseline i 0,6% (22 od 3852) kod pacijenata koji su primali placebo. Neravnoteža uočena u ovom ispitivanju nije bila uočena u drugim ispitivanjima sa zoledronskom kiselinom, uključujući one sa lekom Zometa (zoledronska kiselina) 4 mg svake 3-4 nedelje kod onkoloških pacijenata. Mehanizam koji stoji iza povećane incidence atrijalnih fibrilacija u ovom pojedinačnom kliničkom ispitivanju nije poznat.

Reakcija akutne faze

Ova neželjena reakcija na lek sastoji se od skupa simptoma koji uključuju groznicu, mialgiju, glavobolju, bol u ekstremitetima, mučninu, povraćanje, dijareju, artralgiu i artritis sa posledičnim oticanjem zglobova. Vreme početka je ≤ 3 dana posle infuzije leka Zometa, i kada se ova reakcija takođe se koriste termini kao što su simptomi "slični gripu" ili simptomi "nakon doziranja".

Atipični prelomi butne kosti

Tokom postmarketinškog iskustva sledeće neželjene reakcije su prijavljene (učestalost retka): atipični suprotrohanterični i dijafizalni prelomi butne kosti (klasna neželjena reakcija bisfosfonata).

Hipokalcemija- neželjena dejstva u vezi sa hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan identifikovani rizik vezan sa primenom leka Zometa u odobrenim indikacijama. Na osnovu pregleda podataka iz kliničkog ispitivanja i iz postmarketinških slučajeva, postoji dovoljno dokaza koji podržavaju povezanost terapije lekom Zometa, prijavljenih slučajeva hipokalcemije i sekundarnog razvoja srčane aritmije. Takođe, postoji povezanost hipokalcemije i prijavljenih sekundarnih neuroloških poremećaja uključujući: konvulzije, hipoesteziju i tetaniju (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kliničko iskustvo sa akutnim predoziranjem lekom Zometa je ograničeno. Prijavljena je greškom data doza od 48 mg zoledronske kiseline. Pacijente koji su primili doze veće od preporučenih treba pažljivo kontrolisati (videti odeljak 4.2), pošto su uočeni poremećaji bubrežne funkcije (uključujući bubrežnu insuficijenciju) i poremećaji koncentracije elektrolita u serumu (uključujući kalcijum, fosfor i magnezijum). U slučaju hipokalcemije treba dati infuzije kalcijum-glukonata ako je klinički indikovano.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: bisfosfonati

ATC šifra: M05BA08

Zoledronska kiselina pripada klasi bisfosfonata i deluje prvenstveno na kosti. Ona je inhibitor steoklastne resorpcije kosti.

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

Osim što je moćan inhibitor resorpcije kosti, zoledronska kiselina takođe poseduje nekoliko antitumorskih svojstava koja mogu da doprinesu ukupnoj efikasnosti terapije metastatske bolesti kostiju. U prekliničkim studijama pokazana su sledeća svojstva:

- *In vivo*: Inhibicija osteoklastne resorpcije kosti, koja menja mikrookruženje koštane srži, čineći je manje pogodnom za rast tumorskih ćelija, antiangiogenu aktivnost i analgetsku aktivnost.

- *In vitro*: Inhibicija osteoblastne proliferacije, direktna citostatska i pro-apoptozna aktivnost na tumorske ćelije, sinergistički citostatski efekat sa drugim antikancerskim lekovima, antiadhezivna /invazivna aktivnost.

Rezultati kliničkih ispitivanja u prevenciji komplikacija na kostima kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetima koji zahvataju kosti

Prva randomizovana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana studija poredila je 4 mg zoledronske kiseline sa placebom u prevenciji komplikacija vezanih za kosti kod pacijenata sa kancerom prostate. 4 mg zoledronske kiseline značajno je smanjila proporciju pacijenata koji su imali najmanje jednu komplikaciju vezanu za kosti, produžavala je srednje vreme do prve komplikacije vezane za kosti za > 5 meseci, a smanjivala godišnju incidencu događaja po pacijentu–stopa morbiditeta skeleta. Višestruka analiza događaja pokazala je 36% smanjenja rizika od razvoja komplikacija vezanih za kosti u grupi sa 4 mg zoledronske kiseline u poređenju sa placebom. Pacijenti koji su primali 4 mg zoledronske kiseline prijavili su manji porast intenziteta bola od onih na placebo, a razlika je dostigla značajnost u 3., 9., 21. i 24. mesecu. Manji broj pacijenata, koji su dobijali 4 mg zoledronske kiseline imao je patološke frakture. Efekti terapije bili su manje izraženi kod pacijenata sa blastnim lezijama. Rezultati efikasnosti dati su u **Tabeli 2**.

U drugoj studiji koja je uključivala solidne tumore osim dojke i prostate, 4 mg zoledronske kiseline značajno je smanjilo proporciju pacijenata sa komplikacijama na kostima, odložila prosečno vreme do prve komplikacije na kostima za > 2 meseca i smanjila stopu morbiditeta skeleta. Analiza multiplih događaja pokazala je 30,7% smanjenja rizika od razvoja komplikacija na kostima u grupi sa 4 mg zoledronske kiseline u poređenju sa placebom. Rezultati efikasnosti dati su u **Tabeli 3**.

Tabela 2: Rezultati efikasnosti (pacijenti sa kancerom prostate koji primaju hormonsku terapiju)

	Bilo koja komplikacija na kostima (+TIH)		Frakture*		Radijaciona terapija kosti	
	4 mg zoledronske kiseline	Placebo	4 mg zoledronske kiseline	Placebo	4 mg zoledronske kiseline	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporcija pacijenata sa komplikacijama na kostima (%)	38	49	17	25	26	33
p-vrednost	0,028		0,052		0,119	
Medijana vremena do pojave komplikacija na kostima (dani)	488	321	ND	ND	ND	640
p- vrednost	0,009		0,020		0,055	
Stopa morbiditeta skeleta	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p- vrednost	0,005		0,023		0,060	
Smanjenje rizika od izlaganja višestrukim događajima** (%)	36	–	NP	NP	NP	NP

p-vrednost	0,002	NP	NP
------------	-------	----	----

* Uključuje vertebralne i ne-vertebralne frakture

** Odnosi se na sve komplikacije na kostima, ukupan broj kao i vreme do pojave svake komplikacije na kostima tokom ispitivanja

ND Nije dostignuto

NP Nije primenljivo

Tabela 3: Rezultati efikasnosti (solidni tumori osim kancera dojke ili prostate)

	Bilo koja komplikacija na kostima (+TIH)		Frakture*		Radijaciona terapija kosti	
	4 mg zoledronske kiseline	Placebo	4 mg zoledronske kiseline	Placebo	4 mg zoledronske kiseline	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporcija pacijenata sa komplikacijama na kostima (%)	39	48	16	22	29	34
p-vrednost	0,039		0,064		0,173	
Medijana vremena do pojave komplikacija na kostima (dani)	236	155	ND	ND	424	307
p- vrednost	0,009		0,020		0,079	
Stopa morbiditeta skeleta	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p- vrednost	0,012		0,066		0,099	
Smanjenje rizika od izlaganja višestrukim događajima** (%)	30,7	–	NP	NP	NP	NP
p-vrednost	0,003		NP		NP	

* Uključuje vertebralne i ne-vertebralne frakture

** Odnosi se na sve komplikacije na kostima, ukupan broj kao i vreme do pojave svake komplikacije na kostima tokom ispitivanja

ND Nije dostignuto

NP Nije primenljivo

U trećoj randomizovanoj, dvostruko-slepoj studiji faze III, 4 mg zoledronske kiseline ili 90 mg pamidronata datih svake 3 do 4 nedelje poređeni su kod pacijenata sa multiplim mijelomom ili kancerom dojke sa makar jednom koštanom lezijom. Rezultati su pokazali da je 4 mg zoledronske kiseline ispoljilo uporedivu efikasnost sa 90 mg pamidronata u prevenciji komplikacija na kostima. Analiza višestrukih događaja otkrila je značajno smanjenje rizika za 16% kod pacijenata na terapiji sa 4 mg zoledronske kiseline u poređenju sa pacijentima koji su primali pamidronat. Rezultati efikasnosti prikazani su u **Tabeli 4.**

Tabela 4: Rezultati efikasnosti (pacijenti sa kancerom dojke ili multiplim mijelomom)

	Bilo koja komplikacija na kostima (+TIH)		Frakture*		Radijaciona terapija kosti	
	4 mg zoledronske kiseline	Pam 90 mg	4 mg zoledronske kiseline	Pam 90 mg	4 mg zoledronske kiseline	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporcija pacijenata sa komplikacijama na kostima (%)	48	52	37	39	19	24
p-vrednost	0,198		0,653		0,037	
Medijana vremena do pojave komplikacija na kostima (dani)	376	356	ND	714	ND	ND
p- vrednost	0,151		0,672		0,026	
Stopa morbiditeta skeleta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p- vrednost	0,084		0,614		0,015	
Smanjenje rizika od izlaganja višestrukim događajima** (%)	16	–	NP	NP	NP	NP
p-vrednost	0,030		NP		NP	

* Uključuje vertebralne i ne-vertebralne frakture

** Odnosi se na sve komplikacije na kostima, ukupan broj kao i vreme do pojave svake komplikacije na kostima tokom ispitivanja

ND Nije dostignuto

NP Nije primenljivo

Zoledronska kiselina 4 mg je takođe ispitivana u dvostruko-slepoj, randomizovanoj, placebom kontrolisanoj studiji na 228 pacijenata sa dokazanim metastazama na kostima poreklom od kancera dojke da bi se procenilo dejstvo 4 mg zoledronske kiseline na veličinu stope komplikacija na kostima izračunatu za ukupan broj komplikacija na kostima (isključujući hiperkalcemiju i prilagođavanje za prethodne frakture), podeljen sa ukupnim periodom rizika. Pacijenti su primali ili 4 mg zoledronske kiseline ili placebo na svake četiri nedelje tokom jedne godine. Pacijenti su bili ravnomerno raspoređeni u grupu koja dobija zoledronsku kiselinu i grupu koja dobija placebo.

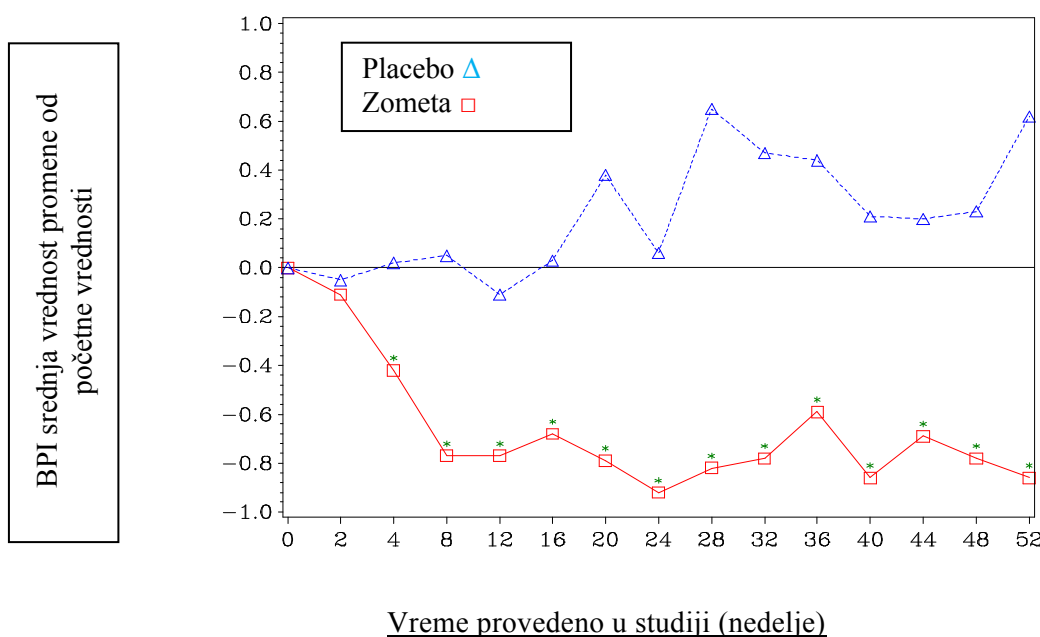
Stopa komplikacija na kostima (komplikacija/osoba po godini) iznosila je 0,628 kod terapije zoledronskom kiselinom u odnosu na 1,096 kod pacijenata koji su primali placebo. Proporcija pacijenata sa najmanje jednim događajem koji se odnosi na skelet (izuzev hiperkalcemije) iznosila je 29,8% kod pacijenata lečenih zoledronskom kiselinom nasuprot 49,6% kod placebo grupe (p=0,003). Prosečno vreme do pojave prve komplikacije na skeletu nije postignuto u grupi koja je na terapiji

zoledronskom kiselinom do kraja studije i bilo je značajno produženo u poređenju sa placebom ($p=0,007$).

Prema analizi vešestrukih događaja, zoledronska kiselina u dozi od 4 mg smanjuje rizik od komplikacija na skeletu za 41% (stopa rizika=0,59, $p=0,019$) u poređenju sa placebom.

U grupi lečenoj zoledronskom kiselinom, došlo je do statistički značajnog poboljšanja skora koji se odnose na bol (korišćen je *Brief Pain Inventory*, BPI) nakon 4 nedelje i kod svakog sledećeg vremenskog perioda tokom studije, u poređenju sa placebom (**Slika 1**). Skor bola kod zoledronske kiseline bio je stalno ispod polaznih vrednosti a smanjenje bola bilo je praćeno trendom smanjivanja analgetskog skora.

Slika 1. Srednje promene BPI skorova u odnosu na početne vrednosti. Statistički značajne razlike obeležene su ($*p<0,05$) za poređenje među terapijama (4 mg zoledronske kiseline vs. placebo)



Rezultati kliničkih ispitivanja u terapiji hiperkalcemije izazvane tumorom

Klinička ispitivanja hiperkalcemije izazvane tumorom pokazale su da je za delovanje zoledronske kiseline karakteristično da smanjuje nivo kalcijuma u serumu i izlučivanje kalcijuma u urin. U studijama faze I koje su se odnosile na određivanje doze leka kod pacijenata sa blagom do umerenom hiperkalcemijom izazvanom tumorom ispitane efikasne doze bile su u rasponu od približno 1,2–2,5 mg.

Da bi se procenilo dejstvo zoledronske kiseline u dozi od 4 mg naspram pamidronatu 90 mg, rezultati dve pivotalne multicentrične studije u koje su bili uključeni pacijenti sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom i iskombinovani su u unapred planiranoj analizi. Došlo je do brže normalizacije korigovanog serumskog kalcijuma što je uočeno četvrtog dana za 8 mg zoledronske kiseline i sedmog dana za 4 mg i 8 mg zoledronske kiseline. Uočene su sledeće stope odgovora:

Tabela 5: Proporcija učesnika sa potpunim odgovorom po danima u kombinovanim ispitivanjima na pacijentima sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom

	Dan 4.	Dan 7.	Dan 10.
4 mg zoledronske kiseline (n=86)	45,3% ($p=0,104$)	82,6% ($p=0,005$)*	88,4% ($p=0,002$)*
8 mg zoledronske kiseline (n=90)	55,6% ($p=0,021$)*	83,3% ($p=0,010$)*	86,7% ($p=0,015$)*

Pamidronat 90 mg (n=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-vrednosti u poređenju sa pamidronatom.			

Medijana vremena do postizanja normokalcemije bilo je 4 dana. Medijana vremena do relapsa (ponovnog povećanja albumin korigovanog serumskog kalcijuma $\geq 2,9$ mmol/L) bila je 30 do 40 dana za pacijente na terapiji zoledronskom kiselinom naspram 17 dana za one na terapiji pamidronatom 90 mg (p-vrednosti: 0,001 za 4 mg i 0,007 za 8 mg zoledronske kiseline). Nije bilo statistički značajnih razlika između dve doze zoledronske kiseline.

U okviru kliničkog ispitivanja 69 pacijenata koji su ponovo oboleli ili koji nisu reagovali na terapiju (4 mg, 8 mg zoledronske kiseline ili pamidronat 90 mg) ponovo su lečeni sa 8mg zoledronske kiseline. Stopa odgovora kod ovih pacijenata je bila približno oko 52%. Obzirom na to da su ovi pacijenti primali samo dozu od 8mg, ne postoje dostupni podaci koji bi omogućili poređenje sa dozom od 4 mg zoledronske kiseline.

U kliničkim ispitivanjima obavljenim kod pacijenata sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom, ukupni bezbednosni profil među sve tri terapijske grupe (zoledronska kiselina 4 i 8 mg i pamidronat 90 mg) bio je sličan po tipu i težini.

Pedijatrijska populacija

Rezultati kliničkih studija u terapiji teške osteogenesis imperfecta kod pedijatrijskih pacijenata starosti 1 do 17 godina

Efekti intravenske primene zoledronske kiseline u terapiji pedijatrijskih pacijenata (starosti 1 do 17 godina) sa teškim oblikom osteogenesis imperfecta (tip I, III i IV) upoređivani su sa efektima intravenski primenjenog pamidronata u jednoj internacionalnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, otvorenoj studiji sa 74 pacijenta u jednoj i 76 pacijenata u drugoj terapijskoj grupi zasebno. Vreme trajanja terapijske studije je bilo 12 meseci a prethodio joj je skrining period u trajanju od 4-9 nedelja tokom kojeg su pacijenti uzimali vitamin D i suplemente elementarnog kalcijuma u toku najmanje 2 nedelje. U kliničkom programu, pacijenti starosti 1 do <3 godina primali su 0,025 mg/kg zoledronske kiseline (do maksimalne pojedinačne doze od 0,35 mg) svaka 3 meseca a pacijenti starosti 3 do 17 godina primali su 0,05 mg/kg zoledronske kiseline (do maksimalne pojedinačne doze od 0,83 mg) svaka 3 meseca. Produžena studija je sprovedena da bi se ispitala dugotrajna opšta i bubrežna bezbednost primene zoledronske kiseline jedanput ili dvaput godišnje tokom 12-mesečnog produženja terapijskog perioda kod dece koja su završila jednogodišnju terapiju ili zoledronskom kiselinom ili pamidronatom u osnovnoj studiji.

Primarni ishod studije je bila promena procenta mineralne gustine kostiju lumbalne kičme (BMD) u odnosu na početne vrednosti posle 12 meseci od početka terapije. Procenjeni efekti terapije na BMD su bili slični, ali dizajn studije nije bio dovoljno robusan da bi se utvrdila neinferiornost u pogledu efikasnosti za lek Zometa. Posebno, nije postojao jasan dokaz o efikasnosti u pogledu uticaja na incidencu fraktura ili pojavu bola. Neželjene reakcije tipa fraktura dugih kostiju donjih ekstremiteta, kod pacijenata sa teškim oblikom osteogenesis imperfecta prijavljene su kod približno 24% (femur) i 14% (tibia) pacijenata lečenih zoledronskom kiselinom nasuprot 12% i 5% pacijenata lečenih pamidronatom, bez obzira na tip ili uzrok bolesti, ali ukupna incidenca fraktura je bila uporediva kod pacijenata lečenih zoledronskom kiselinom i pamidronatom: 43%(32/74) naspram 41% (31/76). Interpretacija rizika od frakture kod pacijenata sa teškom osteogenesis imperfecta je otežana zbog činjenice da su frakture česte i da su sastavni deo procesa bolesti.

Vrsta neželjenih reakcija zabeležena u ovoj populaciji je slična neželjenim reakcijama prethodno prikazanim u grupi odraslih pacijenata sa uznapredovalim malignitetom koji zahvataju kosti (videti odeljak 4.8). Neželjene reakcije rangirane prema rastućoj učestalosti su prikazane u Tabeli 6. Korišćena je sledeća uobičajena klasifikacija:

veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$, do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$, do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$, do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 6: Neželjene reakcije kod pedijatrijskih pacijenata sa teškom osteogenesis imperfecta¹

Poremećaji nervnog sistema	
Često:	glavobolja
Kardiološki poremećaji	
Često:	tahikardija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često:	nazofaringitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	povraćanje, mučnina
Često:	abdominalni bol
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često:	bol u ekstremitetima, artralgiya, muskuloskeletni bol
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često:	pireksija, zamor
Često:	reakcija akutne faze, bol
Ispitivanja	
Veoma često:	hipokalcemija
Često:	hipofosfatemija

¹ Neželjene reakcije koje se javljaju sa učestalošću od <5% su medicinski procenjene i pokazano je da se radi o slučajevima koji su skladu sa dobro utvrđenim bezbednosnim profilom leka Zometa (videti odeljak 4.8). Čini se da je zoledronska kiselina, kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oblikom osteogenesis imperfecta, češće povezana sa rizikom od reakcije akutne faze, hipokalcemije i neobjašnjive tahikardije, u poređenju sa pamidronatom, ali ove razlike se smanjuju posle narednih infuzija.

Evropska agencija za lekove je odobrila izostavljanje podnošenja rezultata studija sa zoledronskom kiselinom u svim podgrupama pedijatrijskih pacijenata u terapiji hiperkalcemije izazvane tumorom i prevenciji neželjenih događaja vezanih za skelet kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetom koji uključuje kosti (videti odeljak 4.2. za informacije o primeni leka u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Pojedinačne i višestruke infuzije u trajanju od 5 i 15 minuta sa 2, 4, 8 i 16 mg zoledronske kiseline kod 64 pacijenata sa metastazama na kostima dale su sledeće farmakokinetičke podatke, za koje je utvrđeno da su dozno zavisni.

Nakon započinjanja infuzije zoledronske kiseline, koncentracija zoledronske kiseline u plazmi se naglo povećava, dostižući svoj maksimum na kraju perioda infuzije, nakon čega sledi nagli pad do < 10% od maksimalnih koncentracija posle 4 sata i < 1% od maksimalnih koncentracija posle 24 sata, sa narednim produženim periodom veoma niskih koncentracija koji ne prelazi 0,1% maksimalnih vrednosti pre druge infuzije leka 28. dana.

Intravenski primenjena zoledronska kiselina eliminiše se procesom koji ima tri faze: brzim dvofaznim nestankom iz sistemske cirkulacije, sa poluvremenom eliminacije od $t_{1/2\alpha}$ 0,24 i $t_{1/2\beta}$ 1,87 sati, nakon čega sledi duga faza eliminacije sa terminalnim poluvremenom eliminacije od $t_{1/2\gamma}$ 146 sati. Nije bilo akumulacije zoledronske kiseline u plazmi posle višestrukih doza leka datih svakih 28 dana. Zoledronska kiselina se ne metaboliše i izlučuje se nepromenjena putem bubrega. Tokom prvih 24 sata, $39 \pm 16\%$ date doze javlja se u urinu, dok se ostatak uglavnom vezuje za koštano tkivo. Lek se iz koštanog tkiva oslobađa veoma sporo nazad u sistemska cirkulaciju i eliminiše putem bubrega. Ukupan klirens u organizmu iznosi $5,04 \pm 2,5$ L/h, nezavisno od doze, i na njega ne utiče pol, starost, rasa i telesna masa. Povećanje vremena trajanja

infuzije od 5 do 15 minuta izazvalo je 30% smanjenja koncentracije zoledronske kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo efekta na površinu ispod krive koncentracije u plazmi/vreme.

Kod primene zoledronske kiseline varijabilnost farmakokinetičkih parametara između pacijenata je visoka kao i kod drugih bisfosfonata.

Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka za zoledronsku kiselinu koji se odnose na primenu kod pacijenata sa hiperkalcemijom ili sa insuficijencijom jetre. Zoledronska kiselina ne inhibira humane P450 enzime *in vitro*, ne podleže biotransformaciji, a u studijama na životinjama < 3% primenjene doze pojavljuje se u fecesu, ukazujuću da jetra nema značajnu ulogu u farmakokinetici zoledronske kiseline.

Bubrežni klirens zoledronske kiseline povezan je sa klirensom kreatinina, gde bubrežni klirens predstavlja $75 \pm 33\%$ klirensa kreatinina, čija je srednja vrednost od 84 ± 29 mL/min (opseg od 22 do 143 mL/min) kod 64 proučenih pacijenata sa kancerom. Populaciona analiza pokazala je da bi kod pacijenta sa klirensom kreatinina od 20 mL/min (teško oštećenje funkcije bubrega), ili 50 mL/min (umereno oštećenje funkcije), odgovarajući predviđeni klirens zoledronske kiseline iznosio 37% , odnosno 72%, u odnosu na pacijenta koji ima klirens kreatinina od 84 mL/min. Raspoloživi su samo ograničeni farmakokinetički podaci za pacijente sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 mL/min).

U *in vitro* studiji zoledronska kiselina pokazuje nizak afinitet za ćelijske komponente humane krvi, sa odnosom prosečne koncentracije u krvi i plazmi od 0,59 u rasponu koncentracije od 30 nanograma/mL do 5000 nanograma/mL. Vezivanje za proteine plazme je malo, sa nevezanom frakcijom u rasponu od 60% sa 2 nanograma/mL do 77% sa 2000 nanograma/mL zoledronske kiseline.

Specijalne populacije

Pedijatrijska populacija

Ograničeni farmakokinetički podaci kod dece sa teškom osteogenesis imperfecta sugerišu da je kod dece uzrasta od 3 do 17 godina, farmakokinetika zoledronske kiseline slična kao kod odraslih sa sličnim doziranjem u mg/kg. Starost, telesna masa, pol i klirens kreatinina izgleda da nemaju dejstvo na sistemsku izloženost zoledronskoj kiselini.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

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

Subhronična i hronična toksičnost

Zoledronska kiselina se dobro podnosila kad se davala supkutano pacovima i intravenski psima u dozama do 0,02 mg/kg dnevno tokom 4 nedelje. Primena doza od 0,001 mg/kg/dnevno supkutano kod pacova i 0,005 mg/kg/dnevno kod pasa intravenski na svake 2-3 nedelje u trajanju do 52 nedelje takođe je bilo dobro podnošeno.

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

Bezbednosne granice koje se odnose na dejstvo na bubrege bile su uske prilikom ispitivanja dugotrajne parenteralne primene leka na životinjama sa ponovljenim dozama, ali kumulativni nivoi bez neželjenih događaja (NOAELs) u ispitivanjima primene pojedinačnih doza (1,6 mg/kg) i višestrukih doza u periodu od jednog meseca (0,06-0,6 mg/kg/dan) nije ukazao na promene na bubrezima pri dozama ekvivalentnim ili većim od najviše terapijske doze namenjene za primenu kod ljudi. Dugotrajna ponovljena primena doza koje predstavljaju najviše doze zoledronske kiseline namenjene za primenu kod ljudi izazvale su toksikološke efekte na drugim organima, uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, slezinu i pluća, kao i na mestima primene intravenskih injekcija.

Reproduktivna toksičnost

Zoledronska kiselina bila je teratogena kod pacova pri supkutanim dozama $\geq 0,2$ mg/kg. Mada nije zapažena teratogenost ili fetotoksičnost kod kunića, potvrđena je maternalna toksičnost. Distocija je zapažena kod pacova pri primeni najmanje doze (0,01 mg/kg telesne mase).

Mutagenost i kancerogeni potencijal

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol
Natrijum-citrat
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Da bi se izbegle potencijalne inkompatibilnosti, koncentrat leka Zometa se mora razblažiti sa 0,9% rastvorom natrijum hlorida ili 5% rastvorom glukoze.

Lek Zometa koncentrat se ne sme mešati sa rastvorima koji sadrže kalcijum ili druge dvovalentne katjone kao što je laktatni Ringerov rastvor i treba ga primenjivati samostalno, putem odvojenog infuzionog sistema.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon razblaženja: Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor za infuziju treba odmah upotrebiti. Ako se ne upotrebi odmah, za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe odgovoran je korisnik i normalno ne sme biti duže od 24 h na temperaturi od 2°C-8°C. Rashlađeni rastvor treba da dostigne sobnu temperaturu pre primene.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja razblaženog rastvora za infuziju, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna plastična bočica od cikloolefin kopolimera (5 mL), zatvorena gumenim čepom od brombutil gume koji je obložen fluoropolimerom i aluminijumskom kapticom sa plastičnim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bezbojna plastična bočica od 5 mL i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pre primene, 5 mL koncentrata iz jedne bočice ili potrebna količina koncentrata koja se izvuče, se dalje razblažuje sa 100 mL rastvora za infuziju koji ne sadrži kalcijum (0,9% rastvora natrijum-hlorida ili 5% rastvora glukoze).

Dodatne informacije o primeni leka Zometa, uključujući način pripreme redukovanih doza, je naveden u odeljku 4.2.

Infuzija se mora pripremati pod aseptičnim uslovima. Samo za jednokratnu upotrebu.

Treba koristiti samo bistar rastvor bez prisutnih čestica i promene boje.

Odlaganje materijala koji treba odbaciti nakon primene leka se obavlja u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 276/2006/12

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-02352-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.03.2006.

Datum poslednje obnove dozvole:

19.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2017.