

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Zitomera<sup>®</sup>, 4mg/5mL, koncentrat za rastvor za infuziju  
INN: zolendronska 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, monohidrata.

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 0,8 mg zoledronske kiseline.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljk 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Koncentrat za rastvor za infuziju.  
Bistar, bezbojan rastvor.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

- Prevencija događaja povezanih sa koštanim sistemom (patoloških fraktura, kompresija kičme, zračenje ili operacija kostiju, ili tumorom izazvane hiperkalcemije) kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetom koji zahvata i kosti.
- Terapija odraslih pacijenata sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom (engl. tumour-induced hypercalcaemia, TIH).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Lek Zitomera može propisivati i primenjivati samo lekar sa iskustvom u primeni intravenskih bisfosfonata. Pacijentima koji su na terapiji lekom Zitomera treba 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 preporučuju se doze 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 do 3 meseca.

## Terapija hiperkalcemije izazvane tumorom

### *Odrasli i stariji pacijenti*

Preporučena doza u hiperkalcemije (koncentracija kalcijuma u serumu korigovana 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 koja je posledica maligniteta i teškim oštećenjem bubrega lek Zitomera 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 koja je posledica maligniteta i sa koncentracijom kreatinina u serumu  $< 400$  mikromola/L ili  $< 4,5$  mg/dL (videti odeljak 4.4), nije neophodno prilagođavanje doze.

*Prevenција događaja povezanih sa koštanim sistemom kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetom koji zahvata i kosti:*

Kada se lek Zitomera 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. Lek Zitomera se ne preporučuje pacijentima koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega pre započinjanja terapije, a koja se u ovoj populaciji definiše kao CLcr  $< 30$  mL/min. U kliničkim ispitivanjima sa zoledronskom kiselinom, 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 Zitomera u sledećim dozama (videti takođe odeljak 4.4):

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

\*Doze se računaju u odnosu na ciljne vrednosti PIK-a od 0,66 (mg·h/L) (CLcr =75mL/min).

Redukovane doze za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega izražene su tako da se očekuje da postignu iste vrednosti PIK kao što je kod pacijenata sa klirensom kreatinina od 75 mL/min.

Nakon započinjanja terapije, koncentracija kreatinina u serumu određuje se pre primene svake doze leka Zitomera, 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, zoledronska kiselina je ponovo uključivana u terapiju tek kada su se vrednosti kreatinina vratile na nivo koji je do 10% veći od početnih vrednosti (videti odeljak 4.4 ). Zoledronska kiselina se daje u 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. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.1, ali se ne može dati preporuka o doziranju.

## Način primene

Intravenska upotreba.

Lek Zitomera, jačine 4 mg/5 mL, koncentrat za rastvor za infuziju, dalje se razblažuje sa 100 mL (videti odeljak 6.6), i primenjuje kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta.

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, preporučuju se smanjene doze leka Zitomera (videti deo „Doziranje” iznad i odeljak 4.4).

## Uputstva za pripremanje redukovanih doza

Izvućite 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 uputstva o rekonstituciji i razblaživanju leka, videti odeljak 6.6. Izvućena kolićina 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 Zitomera koncentrat 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 Zitomera.

## **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, na druge bisfosfonate ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih 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 primene zoledronske kiseline kako bi se osiguralo da su dovoljno hidrirani.

Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od srćane insuficijencije treba izbegavati prekomernu hidrataciju.

Nakon zapoćinjanja terapije lekom Zitomera treba pažljivo kontrolisati standardne metabolićke parametre vezane za hiperkalcijemiju, kao što su koncentracije kalcijuma, fosfata i magnezijuma u serumu. Ako se pojave hipokalcemija, hipofosfatemija ili hipomagnezijemija, može biti neophodna kratkotrajna terapija nadoknade (suplementna terapija). Pacijenti sa nelećenom hiperkalcemijom obićno imaju izvestan stepen oštećenja bubrežne funkcije, zbog ćega je neophodno pažljivo kontrolisati funkciju bubrega.

Pacijenti kod kojih se primenjuje lek Zitomera ne treba istovremeno da primaju druge lekove koji sadrže zoledronsku kiselinu ili bilo koje druge bisfosfonate, s obzirom na to da su kombinovani efekti ovih lekova nepoznati.

### Bubrežna insuficijencija

Kod pacijenata sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom i dokazanim pogoršanjem funkcije bubrega neophodno je na odgovarajući način proceniti da li potencijalna korist od terapije zoledronskom kiselinom nadmašuje mogući rizik.

Prilikom odlučivanja o tome da li prevenciju događaja povezanih sa koštanim sistemom sprovesti kod pacijenata sa metastazama na kostima, potrebno je imati u vidu da pojavu terapijskih efekata treba očekivati tek za 2 do 3 meseca.

Primena zoledronske kiseline je povezana sa poremećajem bubrežne funkcije. Faktori kao što su dehidratacija, postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruko ponavljanje ciklusa terapije zoledronskom kiselinom 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 zoledronska kiselina u dozi od 4 mg daje u vremenskom periodu dužem od 15 minuta. Posle početne ili pojedinačne doze zoledronske kiseline opisani su slučajevi pogoršanja funkcije bubrega koji su progredirali do bubrežne insuficijencije i dijalize. Takođe, iako manje često, može se javiti povećanje koncentracije kreatinina u serumu kod nekih pacijenata kod kojih se zoledronska kiselina hronično primenjuje u preporučenim dozama za prevenciju događaja povezanih sa koštanim sistemom.

Koncentraciju kreatinina u serumu potrebno je meriti pre svake doze zoledronske kiseline. Nakon započinjanja terapije kod pacijenata sa metastazama na kostima, a koji imaju blago do umereno oštećenje funkcije bubrega preporučuju se manje doze zoledronske kiseline. Kod pacijenata koji pokazuju znakove pogoršanja bubrežne funkcije tokom terapije, primenu zoledronske kiseline treba prekinuti.

Terapiju zoledronskom kiselinom treba ponovo započeti tek kada se koncentracija kreatinina u serumu vrati do unutar 10% od početnih vrednosti. Terapiju zoledronskom kiselinom treba nastaviti 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 na početku lečenja (u kliničkim ispitivanjima to su pacijenti sa hiperkalcemijom izazvanom tumorom kod kojih je koncentracija kreatinina u serumu  $\geq 400$  mikromola/L ili  $\geq 4,5$  mg/dL i kod pacijenata sa kancerom i metastazama na kostima, kod kojih je koncentracija kreatinina u serumu  $\geq 265$  mikromola/L ili 3,0 mg/dL), na početku terapije i samo ograničenim farmakokinetičkim podacima kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega na početku terapije (vrednost klirens kreatinina  $< 30$  mL/min), primena zoledronske kiseline se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

### Insuficijencija jetre

Pošto su dostupni samo ograničeni klinički podaci kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, ne mogu se dati specifične preporuke za ovu populaciju pacijenata.

### Osteonekroza

#### Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice zabeležena je povremeno u kliničkim studijama i nakon stavljanja leka u promet, kod pacijenata koji su lečeni zoledronskom kiselinom.

Kod pacijenata sa nezaraslim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima treba odložiti početak lečenja ili novi ciklus lečenja, osim u hitnim medicinskim stanjima. Pre početka lečenja bisfosfonatima, kod pacijenata sa udruženim faktorima rizika, preporučuje se stomatološki pregled uz obavljanje odgovarajućih preventivnih stomatoloških zahvata i individualna procena koristi i rizika.

Sledeći faktori rizika moraju se uzeti u obzir prilikom individualne procene rizika za razvoj osteonekroze vilice:

- potentnost bisfosfonata (veći rizik kod visoko potentnih jedinjenja), način primene (veći rizik kod parenteralne primene) i kumulativna doza bisfosfonata;
  - kancer, komorbiditeti (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje;
  - istovremena terapija: hemioterapija, inhibitori angiogeneze (videti odeljak 4.5), radioterapija vrata i glave, kortikosteroidi;
  - bolest zuba u anamnezi, loša oralna higijena, periodontalna bolest, invazivni stomatološki zahvati (npr. vađenje zuba) i zubna proteza koja loše prijanja.

Tokom terapije zoledronskom kiselinom sve pacijente treba podsticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovno odlaze na stomatološke kontrole i odmah prijave bilo koju promenu u usnoj duplji kao što je klaćenje zuba, bol ili oticanje desni ili ranice na sluzokoži koje ne zarastaju ili se iz njih javlja i iscedak. Tokom lečenja, invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi tek nakon pažljive procene i izbegavati ih neposredno pre primene zoledronske kiseline. Kod pacijenata kod kojih se razvije osteonekroza vilice za vreme terapije bisfosfonatima, stomatološki hirurški zahvat može pogoršati stanje. Nema raspoloživih podataka koji bi ukazali na to da li obustavljanje terapije snižava rizik od nastanka osteonekroze vilice kod pacijenata kojima je potreban stomatološki zahvat.

Plan lečenja pacijenata kod kojih se razvila osteonekroza vilice je potrebno postaviti u tesnoj saradnji između lekara i stomatologa ili oralnog hirurga sa iskustvom u lečenju osteonekroze vilice. Kada je moguće treba uzeti u obzir privremeni prekid lečenja zoledronskom kiselinom dok se stanje ne popravi i dok se ne smanje prisutni faktori rizika.

#### Mišićnokoštani bol

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

#### Atipične frakture femura

Kod terapije bisfosfonatima prijavljive su atipične subtrohanterične i dijafizealne frakture femura, prvenstveno kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji osteoporozе. Ove transverzalne ili kratke dijagonalne frakture mogu se 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, često praćen radiološkim nalazom stres fraktura, nedeljama odnosno mesecima pre nego što se ispolji potpuna fraktura femura. Frakture su obično obostrane, zbog čega se mora pregledati i femur druge noge kod pacijenata koji su na terapiji bisfosfonatima i koji su imali frakturu vrata femura. Zabeleženo je i sporo zarastanje ovih faktura. Prekid terapije bisfosfonatima kod pacijenata za koje se sumnja da imaju atipičnu frakturu femura treba razmotriti na osnovu procene stanja pacijenta, zasnovane na individualnom odnosu korist/rizik.

Tokom terapije bisfosfonatima pacijente treba savetovati da prijave bilo kakav bol u butini, kuku ili prepone i svaki pacijent kod koga se jave ovi simptomi se mora pregledati zbog moguće nepotpune frakture femura.

#### Osteonekroza

Osteonekroza spoljašnjeg ušnog kanala prijavljena sa bisfosfonatima, uglavnom je povezana sa dugotrajnom terapijom.

Mogući faktori rizika osteonekroze spoljašnjeg ušnog kanala uključuju upotrebu steroida i hemoterapiju i /ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume.

Mogućnost pojave osteonekroze spoljašnjeg ušnog kanala potrebno je razmotriti kod pacijenata koji primaju bifosfonate, a koji imaju simptome koji zahvataju uho uključujući hronične infekcije uha.

Dodatno, bilo je sporadičnih prijava osteonekroze drugih mesta, uključujući kuk i femur, koje su prijavljene uglavnom kod odraslih pacijenata obolelih od raka, lečenih zoledronskom kiselinom.

### Hipokalcemija

Hipokalcemija je prijavljena kod pacijenata lečenih zoledronskom kiselinom. Srčane aritmije i neurološki neželjeni događaji (uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju) prijavljeni su kao posledica teške hipokalcemije. Prijavljeni su i slučajevi teške hipokalcemije koji su zahtevali hospitalizaciju. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti i životno ugrožavajuće stanje (videti odeljak 4.8). Neophodan je oprez kada se zoledronska kiselina primenjuje sa ostalim lekovima koji mogu dovesti do hipokalcemije, s obzirom na to da mogu imati sinergistički efekat što dovodi do teške hipokalcemije (videti odeljak 4.5). Potrebno je određivati vrednosti kalcijuma u serumu, a hipokalcemija se mora korigovati pre započinjanja terapije zoledronskom kiselinom. Pacijentima je potrebno davati suplemente kalcijuma i vitamina D.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, to jest suštinski je bez natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

U kliničkim ispitivanjima, zoledronska kiselina je primenjivana 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 aditivno dejstvo, koje rezultuje manjim koncentracijama kalcijuma u serumu tokom dužeg vremenskog perioda nego što je potrebno (videti odeljak 4.4).

Potreban je oprez kad se zoledronska kiselina koristi sa drugim potencijalno nefrotoksičnim lekovima. Takođe treba obratiti pažnju na mogućnost razvija hipomagnezijemije tokom lečenja.

Kod pacijenata sa multiplim mijelomom, može se povećati rizik od bubrežne disfunkcije ako se zoledronska kiselina koristi u kombinaciji sa talidomidom.

Porast incidence osteonekroze vilice primećen je kod pacijenata koji primaju zoledronsku kiselinu istovremeno sa antiangiogenim lekovima, pa se stoga savetuje oprez kod ovih pacijenata.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni zoledronske kiseline kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznat potencijalni rizik primene kod ljudi. Lek Zitomera ne treba da se primenjuje u toku trudnoće. Žene u reproduktivnom periodu je potrebno savetovati da izbegavaju trudnoću.

#### Dojenje

Nije poznato da li se zoledronska kiselina izlučuje u majčino mleko. Lek Zitomera je kontraindikovana kod žena koje doje (videti odeljak 4.3).

#### Plodnost

Potencijalni neželjeni efekti zoledronske kiseline su procenjivani na pacovima na roditeljskoj i F1 generaciji. Rezultati su pokazali pojačana farmakološka dejstva za koje se smatra da su povezani s inhibicijom metabolizma kalcijuma u kostima, koja je uzrokovana tim jedinjenjem, sa posledičnom peripartalnom

hipokalcemijom, što je poznato dejstvo lekova iz grupe bisfosfonata, zatim distocijom i prevremenim prekidom ispitivanja. Zato se na osnovu ovih rezultata ne može utvrditi konačan efekat 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 vozilima ili rukovanja mašinama, zbog toga je potreban oprez kada se tokom terapije lekom Zitomera upravlja vozilima i rukuje mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Tokom tri dana nakon primene zoledronske kiseline, često je zabeležena reakcija akutne faze, sa simptomima koji uključuju bol u kostima, povišenu telesnu temperaturu, umor, artralgiiju, mijalgiju, ukočenost i artritis sa posledičnim oticanjem zglobova; ovi simptomi obično povuku u roku od nekoliko dana (videti opis odabranih neželjenih reakcija).

U nastavku navedeni su važni prepoznati rizici primene zoledronske kiseline u odobrenim indikacijama: oštećenje bubrežne funkcije, osteonekroza vilice, reakcija akutne faze, hipokalcemija, atrijalna fibrilacija, anafilaksa, intersticijalna bolest pluća. Učestalost za svaki od ovih identifikovanih rizika prikazan je u Tabeli 1.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

##### **Tabela 1**

Neželjene reakcije su navedene prema učestalosti, i to prvo od najčešćih, koristeći sledeću konvenciju: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne mogu se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

##### **Tabela 1**

<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i></b>	
Često	anemija
Povremeno	trombocitopenija, leukopenija
Retko	pancitopenija
<b><i>Poremećaji imunskog sistema</i></b>	
Povremeno	reakcija preosetljivosti
Retko	angioneurotski edem
<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>	
Povremeno	anksioznost, poremećaj sna
Retko	konfuzija
<b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>	
Često	glavobolja
Povremeno	vrtoglavica, parestezija, poremećaj ukusa, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija
Veoma retko	konvulzije, utrnulost i tetanija (sekundarno kod hipokalcemije)
<b><i>Poremećaji oka</i></b>	
Često	konjuktivitis

Povremeno	zamagljen vid, skleritis i orbitalna inflamacija
Retko	uveitis
Veoma retko	episkleritis
<b>Kardiološki poremećaji</b>	
Povremeno	hipertenzija, hipotenzija, atrijalna fibrilacija, hipotenzija koja vodi u sinkopu ili cirkulatorni kolaps
Retko	Bradikardija srčana aritmija (sekundarno kod hipokalcemije)
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Povremeno	dispnea, kašalj, bronhokonstrikcija
Retko	Intersticijalna bolest pluća
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Često	mučnina, povraćanje, anoreksija
Povremeno	dijareja, konstipacija, abdominalni bol, dispepsija, stomatitis, suvoća usta

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Povremeno	svrab, osip (uključujući eritematozni i makularni osip), pojačano znojenje
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Često	bol u kostima, mijalgija, artralgija, generalizovani bolovi
Povremeno	grčevi u mišićima, osteonekroza vilice
Veoma reko	Osteonekroza spoljašnjeg ušnog kanala (neželjena reakcija grupe bisfosfonata) i drugih anatomskih mesta uključujući femur i kuk
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
Često	oštećenje funkcije bubrega
Povremeno	akutna bubrežna insuficijencija, hematurija, proteinurija
Retko	Stečeni Fankonijev sindrom

<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
Često	povišena telesna temperatura, sindrom sličan gripu (uključujući umor, , ukočenost, slabost i crvenilo uz nalete vrućine)
Povremeno	astenija, periferni edem, reakcije na mestu primene injekcije (uključujući bol, iritaciju, otok, induraciju), bol u grudima, porast telesne mase, anafilaktička reakcija/šok, urtikarija.
Retko	Artritis i oticanje zglobova kao simptoma reakcije akutne faze
<b>Ispitivanja</b>	
Veoma često	Hipofosfatemija



Često	Porast koncentracije kreatinina i ureje u krvi,
Povremeno	Hipomagnezijemija, hipokalijemija
Retko	Hiperkalijemija, hipernatremija

## **Opis odabranih neželjenih reakcija**

### Oštećenje bubrežne funkcije

Zoledronska kiselina je povezana sa izveštajima o bubrežnoj disfunkciji. U objedinjenoj analizi bezbednosnih podataka iz ispitivanja zoledronske kiseline za prevenciju komplikacija događaja povezanih sa koštanim sistemom kod pacijenata sa uznapredovalim malignim bolestima koje zahvataju kosti, učestalost neželjenih događaja usled oštećenja funkcije bubrega za koje se sumnjalo da su povezane sa zoledronskom kiselinom bila je sledeća: multipli mijelom (3,2%), karcinom prostate (3,1%), karcinom dojke (4,3%), tumor na plućima i drugi solidni tumori (3,2%). Faktori koji mogu da povećaju potencijalno pogoršanje bubrežne funkcije uključuju: dehidraciju, prethodno postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse terapije zoledronskom kiselinom ili drugim bisfosfonatima, kao i istovremenu primenu nefrotoksičnih lekova ili kraće trajanje infuzije od preporučenog.

Pogoršanje bubrežne funkcije, progresija do bubrežne insuficijencije i dijalize prijavljeni su kod pacijenata posle inicijalne doze ili pojedinačne doze od 4 mg zoledronske kiseline (videti odeljak 4.4).

### Osteonekroza vilice

Slučajevi osteonekroze vilice su zabeleženi, pre svega kod pacijenata sa kancerom koji su lečenih lekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je zoledronska kiselina (videti odeljak 4.4). Mnogi od ovih pacijenata primali su hemioterapiju i kortikosteroide i imali su znakove lokalne infekcije uključujući osteomijelitis. Većina zabeleženih slučajeva se odnosila na onkološke pacijente nakon vađenja zuba ili drugih stomatoloških hirurških zahvata.

### Atrijalna fibrilacija

U jednoj 3-godišnjoj, randomizovanoj, dvostruko-slepoj kontrolisanoj studiji u kojoj je procenjivana efikasnost i bezbednost primene 5 mg zoledronske kiseline jednom godišnje u poređenju sa placebom u terapiji postmenopauzalne 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 ozbiljnih 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 i one sa zoledronskom kiselinom u dozi od 4 mg svake 3 do 4 nedelje kod onkoloških pacijenata. Mehanizam koji stoji u osnovi povećane incidence atrijalne fibrilacije u ovom pojedinačnom kliničkom ispitivanju nije poznat.

### Reakcija akutne faze

Ova neželjena reakcija na lek sastoji se od skupa simptoma koji uključuju povišenu telesnu temperaturu, mijalgiju, glavobolju, bol u ekstremitetima, mučninu, povraćanje, dijareju, artralgiiju i artritis sa posledičnim oticanjem zglobova. Vreme početka je  $\leq 3$  dana nakon infuzije zoledronske kiseline, a ova reakcija se takođe opisuje kao simptomi „slični gripu” ili simptomi „posle doziranja”.

### Atipični prelomi butne kosti

Tokom postmarketinškog perioda sledeće neželjene reakcije su prijavljene (učestalost retka): atipični subtrohanterni i dijafizni prelomi femura (neželjena reakcija lekova iz grupe bisfosfonata).

### Neželjene reakcije povezane sa hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan prepoznati rizik kod primene zoledronske kiseline u odobrenim indikacijama. Na osnovu pregleda kliničkih ispitivanja i prijavljenih post-markentiških slučajeva, postoji dovoljno dokaza koji potvrđuju vezu između terapije zoledronskom kiselinom, hipokalcemije, i posledično razvoja srčanih aritmija. Osim toga, postoje dokazi o povezanosti hipokalcemije i sekundarnih neuroloških događaja koji su prijavljivani u ovim slučajevima, 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Kliničko iskustvo sa akutnim predoziranjem zoledronskom kiselinom 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 serumskih elektrolita (uključujući kalcijum, fosfor i magnezijum). U slučaju hipokalcemije, treba dati infuzije kalcijum-glukonata prema kliničkim indikacijama.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi u terapiji oboljenja kostiju, bisfosfonati

**ATC šifra:** M05BA08

Zoledronska kiselina pripada grupi bisfosfonata i deluje prvenstveno na kosti. Ona je inhibitor osteoklastne 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 nije jasan. U dugotrajnim ispitivanjima sprovedenim na životinjama, zoledronska kiselina inhibira resorpciju kosti bez neželjenih dejstava na izgradnju, mineralizaciju ili mehanička svojstva kostiju.

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

- *In vivo*: Inhibicija osteoklastne resorpcije kosti koja menja mikrokruženje kostne srži, čineći je manje pogodnom za rast tumorskih ćelija, antiangiogenu aktivnost i analgetsku aktivnost.
- *In vitro*: Inhibicija osteoblastne proliferacije, direktna citostatska i pro-apoptotična aktivnost na tumorske ćelije, sinergistički citostatski efekat sa drugim antikancerskim lekovima, antiadhezijska/invazijska 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 primenu 4 mg zoledronske kiseline sa placebo u prevenciji događaja povezanih sa koštanim sistemom (engl. *skeletal related events*, SRE) kod pacijenata sa karcinomom prostate. Doza od 4 mg zoledronske kiseline značajno je smanjila udeo pacijenata koji su imali najmanje jedan događaj povezan sa koštanim sistemom (SRE), produžila je medijanu vremena do prve komplikacije vezane za kosti za > 5 meseci, a smanjila godišnju incidencu događaja po pacijentu – stopa skeletnog morbiditeta. Analiza višestrukih događaja pokazala je 36% smanjenja rizika od razvoja SRE u grupi koja je dobijala 4 mg zoledronske kiseline u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo. Pacijenti koji su primali 4 mg zoledronske kiseline manje su se žalili na porast bolova od onih koji su primali placebo, a razlika su postale značajne u 3., 9., 21. i 24. mesecu. Manji broj pacijenata koji su dobijali 4 mg zoledronske kiseline imalo je patološke frakture. Efekti terapije bili su manje izraženi kod pacijenata sa blastnim lezijama. Rezultati efikasnosti prikazani su u **Tabeli 2**.

U drugoj studiji koja je uključivala solidne tumore, osim kancera dojke ili prostate, primena 4 mg zoledronske kiseline značajno je smanjila udeo pacijenata sa SRE, produžila medijanu vremena do prvog SRE za > 2 meseca i smanjila stopu skeletnog morbiditeta. Analiza višestrukih događaja pokazala je 30,7% smanjenja rizika od razvoja SRE u grupi koja je dobijala 4 mg zoledronske kiseline u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo. Rezultati efikasnosti dati su u Tabeli 3.

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

	Bilo koji SRE (+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
Udeo pacijenata sa SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-vrednost	0,028		0,052		0,119	
Medijana vremena do pojave SRE (dani)	488	321	ND	ND	ND	640
p-vrednost	0,009		0,020		0,055	
Stopa skeletnog morbiditeta	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-vrednost	0,005		0,023		0,060	
Smanjenje rizika od nastanka višestrukih događaja** (%)	36	–	NP	NP	NP	NP
p-vrednost	0,002		NP		NP	

\*Uključuju vertebralne i ne-vertebralne prelome

\*\*Odnosi se na sve komplikacije na kostima, ukupan broj, kao i vreme do pojave svake pojedinačne komplikacije na kostima tokom studije  
 ND-nije dostignuto  
 NP-nije primenljivo

**Tabela 3:** Rezultati efikasnosti (solidni tumori **izuzev** karcinoma dojke ili prostate)

	Bilo koji SRE (+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
Udeo pacijenata sa SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-vrednost	0,039		0,064		0,173	
Medijana vremena do pojave SRE (dani)	236	155	ND	ND	424	307
p-vrednost	0,009		0,020		0,079	
Stopa skeletnog morbiditeta	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-vrednost	0,012		0,066		0,099	
Smanjenje rizika od nastanka višestrukih događaja** (%) (%)	30,7	–	NP	NP	NP	NP
p-vrednost	0,003		NP		NP	

\*Uključuju vertebralne i ne-vertebralne prelome

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

ND-nije dostignuto

NP-nije primenljivo

U trećoj randomizovanoj, dvostruko-slepoj studiji faze III, upoređivana je primena 4 mg zoledronske kiseline ili primena 90 mg pamidronata datih svake 3 do 4 nedelje kod pacijenata sa multiplim mijelomom ili karcinomom dojke sa najmanje jednom koštanom lezijom. Rezultati su pokazali da je 4 mg zoledronske kiseline ispoljilo uporedivu efikasnost sa 90 mg pamidronata u prevenciji SRE. Analiza višestrukih događaja pokazala je značajno smanjenje rizika od 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 karcinomom dojke ili multiplim mijelomom)**

	Bilo koji SRE (+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
Udeo pacijenata sa SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-vrednost	0,198		0,653		0,037	
Medijana vremena do pojave SRE (dani)	376	356	ND	714	ND	ND
p-vrednost	0,151		0,672		0,026	
Stopa skeletnog morbiditeta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-vrednost	0,084		0,614		0,015	
Smanjenje rizika od nastanka višestrukih događaja ** (%)	16	–	NP	NP	NP	NP
p-vrednost	0,030		NP		NP	

\*Uključuju vertebralne i ne-vertebralne frakture

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

ND-nije dostignuto

NP-nije primenljivo

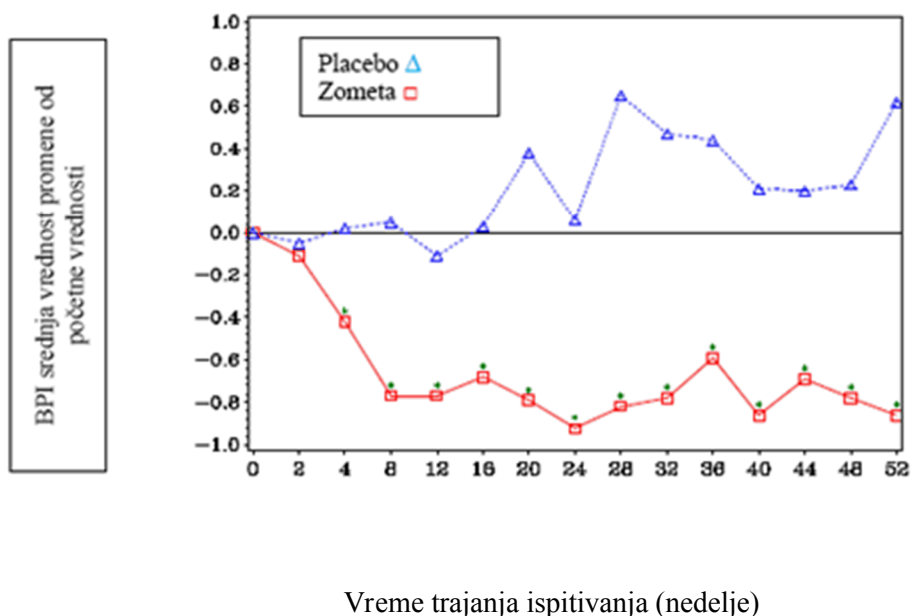
Zoledronska kiselina od 4 mg je takođe ispitivana u dvostruko-slepoj, randomizovanoj, placebo kontrolisanoj studiji na 228 pacijenata sa dokazanim koštanim metastazama porekla karcinoma dojke, kako bi se procenilo dejstvo 4 mg zoledronske kiseline na veličinu stope SRE, izračunatu za ukupan broj SRE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

Stopa SRE (događaj/osoba-godina) iznosila je 0,628 kod terapije zoledronskom kiselinom u odnosu na 1,096 pacijenata koji su primali placebo. Proporcija pacijenata sa najmanje jednim SRE (izuzev hiperkalcemije) iznosila je 29,8% kod pacijenata lečenih zoledronskom kiselinom nasuprot 49,6% kod placebo grupe (p=0,003). Medijana vremena do pojave prvog SRE nije postignuta u grupi na terapiji zoledronskom kiselinom do kraja studije i bilo je značajno produženo u poređenju sa placebom (p=0,007). Zoledronska kiselina od 4 mg je smanjila rizik od SRE za 41% kod analize višestrukih događaja (stopa rizika=0,59, p=0,019) u poređenju sa placebom.

U grupi lečenoj zoledronskom kiselinom zapaženo je statistički značajno poboljšanje rezultata koji se odnose na ispitivanje bola (koristeći *Brief Pain Inventory*, BPI) nakon 4 nedelje i kod svakog sledećeg vremenskog

perioda tokom studije, u poređenju sa placebo (Slika 1). Rezultat ispitivanja bola za zoledronsku kiselinu bio je sve vreme ispod početnih vrednosti, a smanjenje bola bilo je praćeno trendom smanjivanja potrebe za analgeticima.

**Slika 1: Srednja vrednost promene BPI skorova u odnosu na početne vrednosti. Statistički značajne razlike označene su (\*p<0,05) zbog poređenja terapija (4mg zoledronske kiseline u odnosu na placebo)**



### Rezultati kliničkih ispitivanja u terapiji hiperkalcemije uzrokovane tumorom

Klinička ispitivanja hiperkalcemije uzrokovane tumorom (TIH) pokazala su da je dejstvo zoledronske kiseline karakteristično da smanjuje koncentracije kalcijuma u serumu i izlučivanja kalcijuma putem urinu. U studijama faze I koje su se odnosile na određivanje doze leka, kod pacijenata sa blagom do umerenom hiperkalcemijom koja je posledica TIH, ispitane efektivne doze bile su u rasponu od približno 1,2–2,5 mg.

Da bi se procenilo dejstvo 4 mg zoledronske kiseline u poređenju sa 90 mg pamidronatom, rezultati dve pivotalne multicentrične studije u koje su bili uključeni pacijenti sa TIH spojeni su u unapred planiranoj analizi. Uočena je brža normalizacija korigovanog serumskog kalcijuma 4. dana za 8 mg zoledronsku kiselinu i 7. dana za 4 mg i 8 mg zoledronsku kiselinu. Uočene su sledeće stope odgovora na terapiju:

**Tabela 5: Udeo ispitanika sa potpunim odgovorom po danima u kombinovanim ispitivanjima kod pacijenata sa TIH**

	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 normalne vrednosti kalcijuma bila je 4 dana. Medijana vremena do relapsa (ponovno povećanje albuminom korigovanog serumskog kalcijuma  $\geq 2,9$  mmol/L) bila je 30 do 40 dana za pacijente na terapiji zoledronskom kiselinom u poređenju sa 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 značajne razlike između dve doze zoledronske kiseline.

U okviru kliničkog ispitivanja, 69 pacijenata kod kojih je došlo do relapsa ili koji nisu reagovali na početnu terapiju (4 mg i 8 mg zoledronske kiseline ili pamidronat 90 mg) ponovo su lečeni sa 8 mg zoledronske kiseline. Stopa odgovora kod ovih pacijenata bila je oko 52%. Pošto su ovi pacijenti ponovo lečeni samo dozom od 8 mg, ne postoje podaci koji bi omogućili poređenje sa dozom od 4 mg zoledronske kiseline.

U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa TIH, 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 ispitivanja u terapiji teškog oblika osteogenesis imperfecta kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 do 17 godina

Efekat intravenske primene zoledronske kiseline u lečenju pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 1 do 17 godina) sa teškim oblikom *osteogenesis imperfecta* (tipovi I, III i IV) bili su upoređivani sa intravenski primenjenim pamidronatom u jednom međunarodnom, multicentričnom, randomizovanom otvorenom ispitivanju u kojem je bilo lečeno 74 pacijenta u jednoj i 76 pacijenata u drugoj grupi. Trajanje lečenja u ispitivanju bilo je 12 meseci, uz prethodni skrining period od 4 do 9 nedelja tokom kojeg su najmanje 2 nedelje uzimali vitamin D i suplemente elementarnog kalcijuma. U okviru kliničkom programu pacijenti uzrasta od 1 do <3 godine primali su 0,025 mg/kg zoledronske kiseline (do maksimalne jednokratne doze od 0,35 mg) svaka 3 meseca, a pacijenti uzrasta od 3 do 17 godina su primali 0,05 mg/kg zoledronske kiseline (do maksimalne jednokratne doze od 0,83 mg) svaka 3 meseca. Produžetak ispitivanja je sproveden kako bi se ispitala dugotrajna opšta i bubrežna bezbednost primene zoledronske kiseline jedanput ili dvaput godišnje tokom dvanaestomesečnog produžetka perioda lečenja kod dece koja su završila lečenje zoledronskom kiselinom ili pamidronatom tokom jedne godine u osnovnom ispitivanju.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je procenat promene mineralne koštane gustine (engl. *bone mineral density* – BMD) lumbalnog delu kičme nakon 12 meseci lečenja u odnosu na početnu vrednost. Procenjeni efekti lečenja na BMD bili su slični, ali plan ispitivanja nije bio dovoljno snažan za utvrđivanje neinferiorne efikasnosti zoledronske kiseline. Posebno nije bilo jasnog dokaza efikasnosti na incidencu preloma ili na bol. Neželjeni događaji u smislu preloma dugih kostiju donjih ekstremiteta bili su prijavljeni kod približno 24% (femur) i 14% (tibija) pacijenata u grupi lečenoj zoledronskom kiselinom u poređenju sa 12% i 5% pacijenata u grupi sa teškim oblikom *osteogenesis imperfecta* lečenih pamidronatom, bez obzira na tip ili uzrok bolesti, ali je sveukupna incidenca preloma bila uporediva za grupe pacijenata lečenih zoledronskom kiselinom 43% (32/74) i pamidronatom 41% (31/76). Objašnjenje rizika za prelom je nepouzdanost s obzirom na činjenicu da su prelomi česti događaji kod pacijenata sa teškim oblikom *osteogenesis imperfecta* kao deo procesa bolesti.

Vrste neželjenih dejstava zapaženih u ovoj populaciji bile su slične onim viđenim kod odraslih sa uznapredovalim malignim bolestima koje zahvataju kost (videti odeljak 4.8). Neželjena dejstva, navedena prema učestalosti, prikazana su u Tabeli 6. Korišćena je sledeća uobičajena klasifikacija: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10\ 000$ ), nije poznata (ne može se proceniti iz dostupnih podataka).

**Tabela 6: Neželjena dejstva zapažena kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oblikom osteogenesis imperfecta<sup>1</sup>**

<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Često:	Glavobolja
<b>Kardiološki poremećaji</b>	
Često:	Tahikardija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Često:	Nazofaringitis
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Veoma često:	Povraćanje, mučnina
Često:	Bol u abdomenu
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Često:	Bol u udovima, artralgiya, mišićno-koštana bol
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
Veoma često:	Pireksija, umor
Često:	Reakcija akutne faze, bol
<b>Ispitivanja</b>	
Veoma često:	Hipokalcemija
Često:	Hipofosfatemija

<sup>1</sup> Neželjeni događaji čija je učestalost <5% bili su medicinski procenjeni i pokazano je da su ti slučajevi u skladu sa uspostavljenim bezbednosnim profilom leka Zitomera (videti odeljak 4.8).

Zoledronska kiselina kod pedijatrijskih pacijenata sa teškim oblikom *osteogenesis imperfecta* je verovatno povezana s povišenim rizikom za reakciju akutne faze, hipokalcijemijom i neobjašnjenom tahikardijom u poređenju sa pamidronatom, ali se razlika smanjuje nakon ponovljenih infuzija.

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja zoledronske kiseline u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju hiperkalcemije izazvane tumorom i prevencije koštanih događaja kod bolesnika sa uznapredovalim malignim bolestima koje su zahvatile kosti (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

## 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 koštanim metastazama na kostima dale su sledeće farmakokinetičke podatke, za koje je ustanovljeno da su dozno zavisni.

Nakon početka primene infuzije zoledronske kiseline, koncentracija zoledronske kiseline u plazmi se naglo povećala, dostižući svoj maksimum na kraju perioda infuzije, nakon čega je usledio 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 koje nisu prelazile 0,1% maksimalne koncentracije pre druge infuzije zoledronske kiseline 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 završnim poluvremenom eliminacije of  $t_{1/2\gamma}$  146 sati. Nije bilo kumulacije zoledronske kiseline u plazmi posle višestrukih doza leka davanih svakih 28 dana. Zoledronska kiselina se ne metaboliše i izlučuje se nepromenjena putem bubrega. Tokom prvih 24 sata,  $39 \pm 16\%$  od primenjene doze nađen je u urinu, dok se ostatak uglavnom vezuje za koštano tkivo. Lek se iz koštanog tkiva se oslobađa veoma sporo nazad u sistemska cirkulaciju i eliminiše putem bubrega. Ukupan klirens iz organizma iznosi  $5,04 \pm 2,5$  L/h, nezavisno od doze, i bez obzira na pol, starost, rasu i telesnu težinu. Povećanje vremena trajanja infuzije od 5 do 15 minuta uzrokovalo je 30% smanjenja koncentracije zoledronske kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo efekta na površinu ispod krive koncentracije u plazmi u odnosu na vreme.



Kod primene zoledronske kiseline varijabilnost farmakokinetičkih parametara između pacijenata je visoka, kao što je primećeno i kod drugih bisfosfanata.

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 je < 3% primenjene doze pojavljuje se u fecesu i, što ukazuje da funkcija jetre nema značajnu ulogu u farmakokinetici zoledronske kiseline.

Renalni klirens zoledronske kiseline je u korelaciji sa klirensom kreatinina, pri čemu renalni klirens predstavlja  $75 \pm 33\%$  klirensa kreatinina, što pokazuje srednja vrednost od  $84 \pm 29$  mL/min (u rasponu od 22 do 143 mL/min) kod ispitivanih pacijenata sa karcinomom. Populaciona analiza pokazala je da bi kod pacijenta sa klirensom kreatinina od 20 mL/min (teško oštećenje bubrežne funkcije), ili 50 mL/min (umereno oštećenje bubrežne funkcije), odgovarajući predviđeni klirens zoledronske kiseline iznosio 37%, odnosno 72%, u odnosu na pacijenta koji ima klirens kreatinina od 84 mL/min. Dostupni su samo ograničeni farmakokinetički podaci za pacijente sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 mL/min).

U *in vitro* ispitivanju, zoledronska kiselina je pokazala niski afinitet za ćelijske komponente humane krvi, uz srednju vrednost odnosa koncentracije krvi prema plazmi od 0,59 za raspon koncentracije od 30 nanograma/mL do 5000 nanograma/mL. Vezivanje za proteine plazme je nisko, sa nevezanom frakcijom u rasponu od 60% kod 2 nanograma/mL do 77% kod 2000 nanograma/mL zoledronske kiseline.

### **Posebne populacije**

#### Pedijatrijska populacija

Ograničeni farmakokinetički podaci kod dece sa teškim oblikom *osteogenesis imperfecta* ukazuju da je farmakokinetika zoledronske kiseline kod dece uzrasta od 3 do 17 godina slična farmakokinetici kod odraslih pri sličnom nivou doze u mg/kg. Uzrast, 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 pojedinačna intravenska doza koja nije letalna 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 kada se davala supkutano pacovima i intravenski kod pasa 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 se dobro podnosila.

Najčešći nalaz u ispitivanjima sa ponovljenim doziranjem sastojao se od povećanje primarne spongioze u metafizama dugih kostiju kod životinja u razvoju prilikom primene skoro svih doza, što reflektuje farmakološku antiresorptivnu aktivnost jedinjenja.

Bezbednosne granice koje se odnose na dejstvo na bubrege bile su uske prilikom ispitivanja dugotrajne ponovljenje parenteralne primene zoledronske kiseline na životinjama, ali kumulativni nivoi bez neželjenih događaja (engl. *No Adverse Event Levels* - NOAELs) u ispitivanjima pojedinačnih (1,6 mg/kg), kao i višestrukih doza u periodu od jednog meseca (0,06-0,6 mg/kg/dan) nisu ukazali na efekte na bubrege pri dozama ekvivalentnim ili većim od najviše terapijske doze namenjene za primenu kod ljudi. Dugotrajna ponovljena primena doza ekvivalentnih najvišim terapijskim dozama zoledronske kiseline namenjene za

primenu kod ljudi izazvala je toksikološke efekte na drugim organima, uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, slezinu i pluća, kao i na mestima intravenskih injekcija.

### Reproduktivna toksičnost

Zoledronska kiselina je bila teratogena kod pacova pri supkutanim dozama  $\geq 0,2$  mg/kg. Iako nije zapažena teratogenost ili fetotoksičnost kod kunića, utvrđena je toksičnost po majku.

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**

Ovaj lek se ne sme mešati sa ostalim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Ovaj lek se ne sme mešati sa infuzionim rastvorima koji sadrže kalcijum ili druge dvovalentne katjone kao što je laktatni Ringerov rastvor. Ovaj lek treba primenjivati kao jednokratni intravenski rastvor preko odvojene infuzione linije.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

Nakon razblaženja koncentrata za rastvor za infuziju: hemijska i fizička stabilnost pokazana je za 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C i na 25°C nakon razblaženja u 100 mL 0,9% w/v rastvora natrijum-hlorida ili 100 mL 5% w/v glukoze. Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor za infuziju treba odmah upotrebiti. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe odgovornost su korisnika i normalno ne smeju biti duži od 24 h na 2°C-8°C. Ako je čuvan u frižideru, rastvor treba da dostigne sobnu temperaturu pre davanja.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.  
Za uslove čuvanja leka nakon razblaživanja, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka**

Unutrašnje pakovanje je bočica (plastična) izrađena od prozirnog, bezbojnog oleofinskog polimera zatvorena čepom od brombutilne gume obloženim fluoropolimerom i aluminijskim zatvaračem sa plastičnim „flip-off“ poklopcem, sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju 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 infuzionog rastvora koji ne sadrži kalcijum (0,9% rastvora natrijum hlorida ili 5% rastvora glukoze).

Dodatne informacije o rukovanju lekom Zitomera, uključujući smernice za pripremu smanjenih doza, navedene su u odeljku 4.2.

Tokom pripreme infuzije moraju se primenjivati aseptične tehnike. Samo za jednokratnu upotrebu.

Treba koristiti samo bistar rastvor koji ne sadrži čestice i koji nije promenio boju.

Zdravstvenim radnicima savetuje se da ne uklanjaju ovaj lek putem kanalizacije.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD, Đorđa Stanojevića 12., Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04584-18-001

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

Datum prve dozvole: 10.04.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.09.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2019.