

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedan ml koncentrata sadrži 0,8 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Prevencija koštanih događaja (patološki prijelomi, spinalna kompresija, zračenje ili kirurški zahvat na kosti ili hiperkalcijemija izazvana tumorom) u odraslih bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost.
- Liječenje odraslih bolesnika s hiperkalcijemijom izazvanom tumorom.

4.2 Doziranje i način primjene

Zoledronatnu kiselinu Hospira bolesnicima smiju propisivati i primjenjivati samo zdravstveni radnici s iskustvom u intravenskoj primjeni bisfosfonata. Bolesnicima koji se liječe zoledronatnom kiselinom potrebno je dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Doziranje

Prevencija koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost

Odrasli i starije osobe

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

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

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

Liječenje hiperkalcijemije izazvane tumorom

Odrasli i starije osobe

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

Oštećenje bubrega

Hiperkalcijemija izazvana tumorom:

Liječenje bolesnika s hiperkalcemijom izazvanom tumorom koji imaju i teško oštećenje bubrega zoledronatnom kiselinom dolazi u obzir tek nakon procjene rizika i koristi od liječenja. Bolesnici s vrijednostima kreatinina u serumu > 400 $\mu\text{mol/l}$ ili > 4,5 mg/dl bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s hiperkalcemijom izazvanom tumorom i vrijednostima kreatinina u serumu < 400 $\mu\text{mol/l}$ ili < 4,5 mg/dl (vidjeti dio 4.4).

Prevenција koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost:

Kad se počinje liječenje zoledronatnom kiselinom u bolesnika s multiplim mijelomom ili metastatskim koštanim lezijama solidnih tumora, potrebno je odrediti vrijednosti kreatinina u serumu i klirens kreatinina (CLcr). CLcr izračunava se pomoću Cockcroft-Gaultove formule. Zoledronatna kiselina ne preporučuje se za bolesnike koji prije početka terapije imaju teško oštećenje bubrega koje se za ovu populaciju definira kao klirens kreatinina < 30 ml/min. Bolesnici s vrijednošću kreatinina u serumu > 265 $\mu\text{mol/l}$ ili > 3,0 mg/dl bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja.

U bolesnika s koštanim metastazama koji prije početka terapije imaju blago do umjereno oštećenje bubrega koje se za tu populaciju definira kao CLcr od 30 do 60 ml/min, preporučuje se sljedeća doza zoledronatne kiseline (vidjeti također dio 4.4):

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

* Doze su izračunate uz pretpostavku da je ciljni AUC od 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Očekuje se da će snižene doze u bolesnika s oštećenjem bubrega postići isti AUC kakav se opaža u bolesnika s klirensom kreatinina od 75 ml/min.

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Intravenska primjena.

Zoledronatnu kiselinu Hospira koncentrat za otopinu za infuziju, dodatno razrijeđenu u 100 ml (vidjeti dio 6.6), treba primijeniti kao jednokratnu intravensku infuziju u trajanju od najmanje 15 minuta.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega preporučuju se snižene doze zoledronatne kiseline (vidjeti dio "Doziranje" gore i dio 4.4).

Upute za pripremu sniženih doza Zoledronatne kiseline Hospira

Izvucite odgovarajući volumen potrebnog koncentrata na sljedeći način:

- 4,4 ml za dozu od 3,5 mg
- 4,1 ml za dozu od 3,3 mg
- 3,8 ml za dozu od 3,0 mg

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6. Izvučenu količinu koncentrata treba dodatno razrijediti u 100 ml sterilne 0,9% w/v otopine za injekciju natrijevog klorida (vidjeti dio 4.4.) ili 5% w/v otopine glukoze. Doza se mora primijeniti kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta.

Zoledronatna kiselina Hospira ne smije se miješati s kalcijem ili drugim otopinama za infuziju koje sadrže dvovalentne katione kao što je otopina Ringerovog laktata a treba se primijeniti kao jednokratna intravenska otopina kroz posebnu infuzijsku liniju.

Bolesnici moraju biti dobro hidrirani prije i nakon primjene Zoledronatne kiseline Hospira.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

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

Treba izbjeći pretjeranu hidraciju bolesnika s rizikom od srčanog zatajenja.

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

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

Insuficijencija bubrega

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

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

Prijavljena je povezanost zoledronatne kiseline i disfunkcije bubrega. Faktori koji mogu povećati mogućnost pogoršanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, prethodno postojeće oštećenje bubrega, višestruke cikluse liječenja zoledronatnom kiselinom i drugim bisfosfonatima kao i primjenu drugih nefrotoksičnih lijekova. Premda je rizik smanjen kod primjene doze od 4 mg zoledronatne kiseline tijekom 15 minuta i dalje može nastupiti pogoršanje funkcije bubrega. Pogoršanje funkcije bubrega koje napreduje do zatajenja bubrega i dijalize, prijavljeno je u bolesnika nakon početne doze ili jednokratne doze od 4 mg zoledronatne kiseline. U nekih bolesnika dolazi do povišenja kreatinina u serumu i kod kronične primjene zoledronatne kiseline u dozama koje se preporučuju za prevenciju koštanih događaja, iako manje učestalo.

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

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

Insuficijencija jetre

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

Osteonekroza

Osteonekroza čeljusti

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

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

Potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika u procjeni individualnog rizika razvoja osteonekroze čeljusti (ONČ):

- potentnost bisfosfonata (rizik je veći kod veće potentnosti), put primjene (rizik je veći kod parenteralne primjene) i kumulativna doza bisfosfonata
- rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istodobnu terapiju: kemoterapiju, inhibitore angiogeneze (vidjeti dio 4.5), radioterapiju vrata i glave, kortikosteroide.

- prethodnu bolest zuba, lošu oralnu higijenu, periodontalne bolesti, invazivne stomatološke zahvate (npr. vađenje zuba) i loše prilježuće proteze.

Tijekom liječenja zoledronatnom kiselinom sve bolesnike se mora poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na stomatološke kontrole i odmah prijave bilo koji oralni simptom kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje, ranice koje ne cijele ili iscjedak. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene zoledronatne kiseline. U bolesnika koji razviju osteonekrozu čeljusti za vrijeme terapije bisfosfonatima, stomatološki kirurški zahvat može pogoršati stanje. Nema dostupnih podataka koji bi pokazali smanjuje li prekid liječenja bisfosfonatima rizik od osteonekroze čeljusti u bolesnika kojima je potreban stomatološki zahvat.

Plan liječenja bolesnika koji razviju ONČ potrebno je postaviti u uskoj suradnji između liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga sa iskustvom u liječenju ONČ. Kad je moguće, treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja zoledronatnom kiselinom dok se stanje ne popravi i pripadajući čimbenici rizika ublaže.

Osteonekroza drugih anatomskih mjesta

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

Dodatno, bilo je sporadičnih prijava osteonekroze drugih anatomskih mjesta, uključujući kuk i bedrenu kost, koje su bile prijavljene pretežno u odraslih bolesnika oboljelih od raka liječenih Zoledronatnom kiselinom Hospira.

Mišićno-koštani bolovi

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su uzimali zoledronatnu kiselinu prijavljeni su teški i ponekad onesposobljavajući bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima. Međutim, takvi slučajevi nisu bili česti. Vrijeme do nastupa simptoma kretalo se u rasponu od jednog dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. U većine bolesnika simptomi su se povukli nakon prekida liječenja. U dijela tih bolesnika simptomi su se vratili nakon ponovnog liječenja zoledronatnom kiselinom ili drugim bisfosfonatom.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Uz terapiju bisfosfonatima prijavljeni su atipični suprohanterni i dijafizni prijelomi bedrene kosti, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno bili liječeni zbog osteoporoze. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu nastati bilo gdje duž bedrene kosti, od mjesta neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarne zone. Prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume, pri čemu neki bolesnici osjete bol u bedru ili preponama, a na radiološkim slikama često su prisutni znakovi stresnog prijeloma tjednima ili mjesecima prije nego što nastane potpuni prijelom bedrene kosti. Budući da su prijelomi često obostrani, u bolesnika liječenih bisfosfonatima s dijafiznim prijelomom bedrene kosti potrebno je pregledati bedrenu kost na suprotnoj strani. Prijavljeno je i slabo cijeljenje takvih prijeloma. Ovisno o nalazu pregleda bolesnika u kojih postoji sumnja na atipični prijelom bedrene kosti, potrebno je razmotriti i prekid terapije bisfosfonatima na temelju procjene omjera koristi i rizika liječenja u pojedinog bolesnika.

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

Hipokalcemija

Hipokalcemija je prijavljena u bolesnika koji su liječeni zoledronatnom kiselinom. Aritmije srca i neurološke nuspojave (uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju) prijavljeni su kao posljedica hipokalcemije. Prijavljeni su slučajevi teške hipokalcemije koji zahtijevaju hospitalizaciju. U nekim slučajevima hipokalcemija je bila životnougrožavajuća (vidjeti dio 4.8).

Savjetuje se oprez kod primjene zoledronatne kiseline s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju hipokalcemiju budući da mogu imati sinergistički učinak s posljedičnom teškom hipokalcemijom (vidjeti dio 4.5). Prije uvođenja terapije zoledronatnom kiselinom potrebno je odrediti razinu kalcija u serumu i korigirati hipokalcemiju. Bolesnicima je potrebno davati odgovarajuće nadomjestke kalcija i vitamina D.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek može se razrijediti s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 4.2) te je to potrebno razmotriti u odnosu na ukupnu količinu natrija iz svih izvora koje će se dati bolesniku.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkim ispitivanjima zoledronatna kiselina primjenjivala se istodobno s uobičajeno primijenjenim antitumorskim lijekovima, diureticima, antibioticima i analgeticima bez klinički vidljivih interakcija. Zoledronatna kiselina se ne veže u nekoj zamjetnoj mjeri za proteine plazme i ne inhibira ljudske enzime P450 *in vitro* (vidjeti dio 5.2), ali nisu provedena formalna klinička ispitivanja interakcija.

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

Potreban je oprez kad se zoledronatna kiselina primjenjuje s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima. Potrebno je obratiti pozornost i na mogućnost razvoja hipomagnezijemije tijekom liječenja.

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

Preporuča se oprez kad se zoledronatna kiselina primjenjuje s antiangiogenim lijekovima jer je primijećena povećana incidencija osteonekroze čeljusti u bolesnika koji su istodobno liječeni ovim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni zoledronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja utjecaja zoledronatne kiseline na reproduktivnost životinja pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Zoledronatna kiselina ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće. Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju trudnoću.

Dojenje

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

Plodnost

Moguće nuspojave zoledronatne kiseline na plodnost ispitane su na roditeljskoj i F1 generaciji štakora. Rezultati su pokazali pojačane farmakološke učinke za koje se smatra da su povezani s inhibicijom metabolizma kalcija u kostima koju ta tvar izaziva s posljedičnom hipokalcemijom u vrijeme parturicije, što je učinak svojstven skupini bisfosfonata s distocijom i ranim prekidom ispitivanja. Stoga se na temelju ovih rezultata ne može utvrditi konačan učinak zoledronatne kiseline na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Unutar tri dana nakon primjene zoledronatne kiseline često je prijavljena reakcija akutne faze sa simptomima koji uključuju bol u kostima, vrućicu, umor, artralgiju, mialgiju, tresavicu i artritis s posljedičnim oticanjem zglobova; ti se simptomi obično povuku unutar nekoliko dana (vidjeti opis odabranih nuspojava).

Utvrđeni su sljedeći važni rizici primjene zoledronatne kiseline u odobrenim indikacijama:

oštećenje bubrega, osteonekroza čeljusti, reakcija akutne faze, hipokalcijemija, fibrilacija atrija, anafilaksija, intersticijska bolest pluća. Učestalosti svakog pojedinog utvrđenog rizika navedene su u Tablici 1.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave, navedene u Tablici 1, prikupljene su iz kliničkih ispitivanja i prijave nakon stavljanja lijeka u promet, uglavnom kod kroničnog liječenja s 4 mg zoledronatne kiseline:

Tablica 1

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

Tablica 1

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		
	često:	anemija
	manje često:	trombocitopenija, leukopenija
	rijetko:	pancitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		
	manje često:	reakcija preosjetljivosti
	rijetko:	angioneurotski edem
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		
	manje često:	anksioznost, poremećaj spavanja

	rijetko:	konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		
	često:	glavobolja
	manje često:	omaglica, parestezija, disgeuzija, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija
	vrlo rijetko:	konvulzije, hipoestezija i tetanija (zbog hipokalcemije)
<i>Poremećaji oka</i>		
	često:	konjunktivitis
	manje često:	zamagljen vid, skleritis i upala orbite
	rijetko:	uveitis
	vrlo rijetko:	episkleritis
<i>Srčani poremećaji</i>		
	manje često:	hipertenzija, hipotenzija, fibrilacija atrijska, hipotenzija s posljedičnom sinkopom ili cirkulatorni kolaps
	rijetko:	bradikardija, srčana aritmija (zbog hipokalcemije)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>		
	manje često:	dispneja, kašalj, bronhokonstrikcija
	rijetko:	intersticijalna bolest pluća
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
	često:	mučnina, povraćanje, smanjeni apetit
	manje često:	proljevanje, konstipacija, bol u abdomenu, dispepsija, stomatitis, suha usta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
	manje često:	pruritus, osip (uključujući eritematozni i makularni osip), pojačano znojenje
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		
	često:	bolovi u kostima, mialgija, artralgijski, generalizirani bolovi
	manje često:	mišićni spazam, osteonekroza čeljusti
	vrlo rijetko:	osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata) i drugih anatomske mjesta uključujući bedrenu kost i kuk
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		
	često:	oštećenje bubrega
	manje često:	akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija
	rijetko	stečeni Fanconijev sindrom
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		
	često:	vrućica, sindrom nalik gripi (uključujući umor, tresavicu, malaksalost i nalete crvenila)
	manje često:	astenija, periferni edemi, reakcije na mjestu injekcije (uključujući bol, nadraženost, oticanje i otvrdnuće), bol u prsnoj koži, povećanje tjelesne težine, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
	Rijetko:	artritis i oticanje zglobova kao simptomi reakcije akutne faze
<i>Pretrage</i>		

	vrlo često:	hipofosfatemija
	često:	povišeni kreatinin i urea u krvi, hipokalcemija
	manje često:	hipomagnezemija, hipokalemija
	rijetko:	hiperkalemija, hipernatremija

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje bubrega

Zoledronatna kiselina povezuje se s prijavama disfunkcije bubrega. U analizi objedinjenih podataka o sigurnosti iz ispitivanja primjene zoledronatne kiseline za prevenciju koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost, sumnjalo se da je učestalost štetnih događaja oštećenja bubrega povezanih sa zoledronatnom kiselinom (nuspojave) bila sljedeća: multipli mijelom (3,2%), rak prostate (3,1%), rak dojke (4,3%), plućni i drugi solidni tumori (3,2%). Faktori koji mogu povećati potencijal propadanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojeće oštećenje bubrega, višestruke cikluse primjene zoledronatne kiseline ili drugih bisfosfonata kao i istodobnu primjenu nefrotoksičnih lijekova ili kraće trajanje infuzije od trenutno preporučenog. Propadanje funkcije bubrega koje napreduje do zatajenja bubrega i dijalize, prijavljeno je u bolesnika i nakon početne jednokratne doze zoledronatne kiseline od 4 mg (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza čeljusti

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

Fibrilacija atrijsa

U randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju u trajanju od 3 godine u kojem se ocjenjivala djelotvornost i sigurnost zoledronatne kiseline u dozi od 5 mg jednom godišnje naspram placeba u liječenju osteoporoze u postmenopauzi, ukupna incidencija fibrilacije atrijsa bila je 2,5% (96 od 3862) u bolesnica koje su primale zoledronatnu kiselinu u dozi od 5 mg, odnosno 1,9% (75 od 3852) u onih koje su primale placebo. Stopa fibrilacije atrijsa kao ozbiljnog štetnog događaja bila je 1,3% (51 od 3862) u bolesnica koje su primale zoledronatnu kiselinu u dozi od 5 mg, odnosno 0,6% (22 od 3852) bolesnica koje su primale placebo. Opažena neravnoteža u ovom ispitivanju nije bila opažena u drugim ispitivanjima zoledronatne kiseline, uključujući ispitivanja zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg primijenjene svaka 3-4 tjedna u onkoloških bolesnika. Mehanizam koji je dovodio do povećane incidencije fibrilacije atrijsa u tom jednom kliničkom ispitivanju je nepoznat.

Reakcija akutne faze

Ova nuspojava sastoji se od konstelacije simptoma koji uključuju vrućicu, mialgiju, glavobolju, bol u ekstremitetima, mučninu, povraćanje, proljev, artralgijsu i artritis s posljedičnim oticanjem zglobova. Vrijeme nastupa je ≤ 3 dana nakon infuzije zoledronatne kiseline, a reakcije se još zovu "simptomi nalik gripi" ili "simptomi nakon doziranja".

Atipični prijelomi bedrene kosti

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su sljedeće reakcije (rijetke učestalosti):

atipični suprohanterni prijelomi i dijafizni prijelomi bedrene kosti (nuspojava skupine bisfosfonata).

Nuspojave povezane s hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan indentificirani rizik u primjeni zoledronatne kiseline u odobrenim indikacijama. Na temelju pregleda kliničkih i postmarketinških ispitivanja, postoji dovoljno dokaza koji podupiru povezanost liječenja zoledronatnom kiselinom i prijavljenih slučajeva hipokalcemije i posljedičnog razvoja srčane aritmije. Nadalje, postoji dokaz povezanosti hipokalcemije i posljedičnih neuroloških događaja uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Kliničko iskustvo s akutnim predoziranjem zoledronatnom kiselinom je ograničeno. Prijavljena je primjena doza zoledronatne kiseline do 48 mg zbog pogreške. Bolesnike koji su primili više doze od preporučenih (vidjeti dio 4.2) treba pažljivo pratiti budući da su primijećena oštećenja bubrega (uključujući zatajenje bubrega) i poremećaji serumskih elektrolita (uključujući kalcij, fosfor i magnezij). U slučaju hipokalcemije potrebno je primijeniti infuzije kalcijevog glukonata sukladno kliničkoj indikaciji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

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

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

- *in vivo*: inhibicija osteoklastične resorpcije kosti koja mijenja mikrookoliš koštane srži i čini je manje pogodnom za rast tumorskih stanica, antiangiogeno djelovanje i analgetsko djelovanje
- *in vitro*: inhibicija proliferacije osteoblasta, izravna citostatska i proapoptotska aktivnost na tumorske stanice, sinergistički citostatski učinak s drugim antitumorskim lijekovima, antiadhezivna/antiinvazivna aktivnost.

Rezultati kliničkih ispitivanja u prevenciji koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost

Prvo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje uspoređivalo je zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg s placebo u prevenciji koštanih događaja u bolesnika s rakom prostate. Zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg značajno je smanjila udio bolesnika s najmanje jednim koštanim događajem, produljila medijan vremena do prvog koštanog događaja za > 5 mjeseci i smanjila godišnju incidenciju događaja po bolesniku – stopu koštanog pobola. Analiza višestrukih događaja pokazala je smanjenje rizika od razvoja koštanih događaja za 36% u skupini koja je primala

zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg u odnosu na placebo. Bolesnici koji su primali zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg prijavili su manje povećanje boli od onih koji su primali placebo, a ta je razlika bila značajna u 3., 9., 21. i 24. mjesecu. Manji broj bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg imao je patološke prijelome. Učinci liječenja bili su manje izraženi u bolesnika s blastičkim lezijama. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 2.

U drugom ispitivanju u bolesnika sa solidnim tumorima, izuzev raka dojke ili prostate, zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg značajno je smanjila udio bolesnika s koštanim događajima, produljila medijan vremena do prvog koštanog događaja za > 2 mjeseca i smanjila stopu koštanog pobola. Analiza višestrukih događaja pokazala je smanjenje rizika od razvoja koštanih događaja za 30,7% u bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu od 4 mg naspram onih koji su primali placebo. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 3.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti (bolesnici s rakom prostate koji primaju hormonsku terapiju)						
	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcijemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo
n	214	208	214	208	214	208
udio bolesnika s koštanim događajem (%)	38	49	17	25	26	33
p-vrijednost	0,028		0,052		0,119	
medijan vremena do koštanog događaja (dani)	488	321	ND	ND	ND	640
p-vrijednost	0,009		0,020		0,055	
stopa koštanog pobola	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-vrijednost	0,005		0,023		0,060	
smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednost	0,002		NP		NP	

* Uključuje prijelome kralježaka i drugih kostiju.

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

ND nije dosegnuto

NP nije primjenjivo

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti (solidni tumori osim raka dojke i prostate)						
	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcijemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo
n	257	250	257	250	257	250

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti (solidni tumori osim raka dojke i prostate)						
	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcijemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo
udio bolesnika s koštanim događajem (%)	39	48	16	22	29	34
p-vrijednost	0,039		0,064		0,173	
medijan vremena do koštanog događaja (dani)	236	155	ND	ND	424	307
p-vrijednost	0,009		0,020		0,079	
stopa koštanog pobola	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-vrijednost	0,012		0,066		0,099	
smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	30,7	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednost	0,003		NP		NP	

* Uključuje prijelome kralježaka i drugih kostiju.

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

ND nije dosegnuto

NP nije primjenjivo

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

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti (u bolesnika s rakom dojke i multiplim mijelomom)						
	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcijemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	pamidronat 90 mg	zoledronatna kiselina 4 mg	pamidronat 90 mg	zoledronatna kiselina 4 mg	pamidronat 90 mg
n	561	555	561	555	561	555
udio bolesnika s koštanim događajem (%)	48	52	37	39	19	24
p-vrijednost	0,198		0,653		0,037	
medijan vremena do koštanog događaja (dani)	376	356	ND	714	ND	ND
p-vrijednost	0,151		0,672		0,026	
stopa koštanog pobola	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-vrijednost	0,084		0,614		0,015	
smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednost	0,030		NP		NP	

* Uključuje prijelome kralježaka i drugih kostiju.

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

ND nije dosegnuto

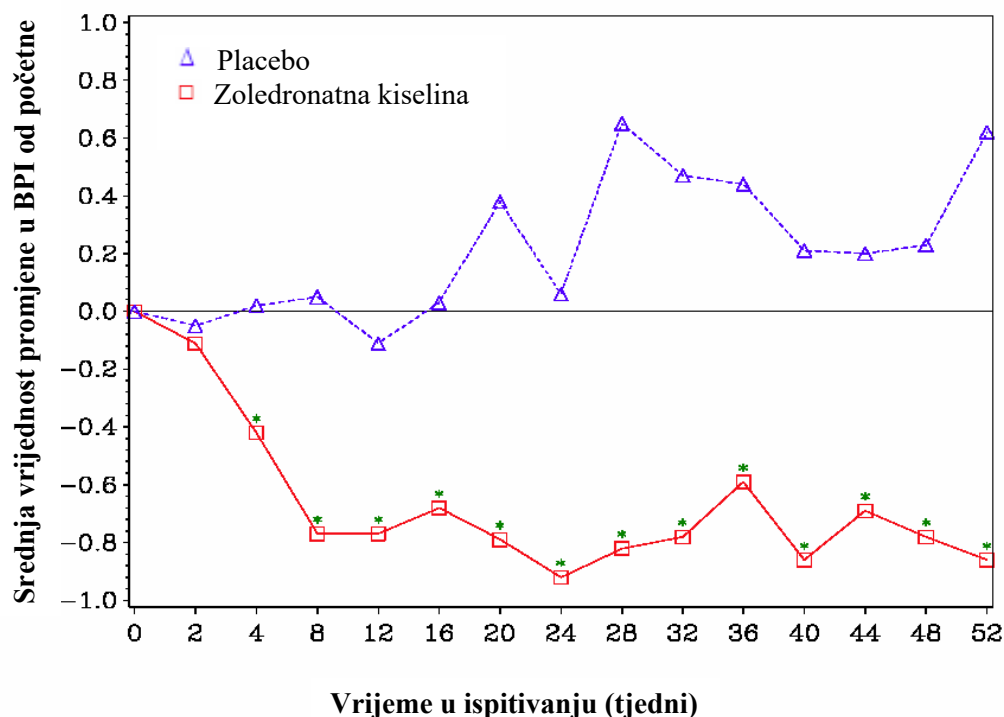
NP nije primjenjivo

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

Stopa koštanih događaja (događaja po osobi/godini) iznosila je 0,628 u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu i 1,096 u placebo skupini. Udio bolesnika s barem jednim koštanim događajem (isključujući hiperkalcijemiju) bio je 29,8% u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom naspram 49,6% u placebo skupini (p=0,003). Medijan vremena do nastupa prvog koštanog događaja nije dosegnut u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom do kraja ispitivanja i bio je značajno dulji naspram placebo (p=0,007). Prema analizi višestrukih događaja, zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg smanjila je rizik od koštanog događaja za 41% (omjer rizika=0,59, p=0,019) naspram placebo.

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

Slika 1: Srednja vrijednost promjene rezultata na ljestvici bola (BPI) u odnosu na početnu vrijednost. Označene su statistički značajne razlike (*p < 0,05) između dvije terapije usporedbe (4 mg zoledronatne kiseline naspram placeba)



Ispitivanje CZOL446EUS122/SWOG

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

Između 3491 ispitanika koje se moglo ocijeniti, potvrđeno je 87 slučajeva dijagnoze osteonekroze čeljusti. Ukupna procijenjena kumulativna incidencija potvrđene osteonekroze čeljusti nakon 3 godine iznosila je 2,8% (95% CI: 2,3-3,5%). Stope su bile 0,8% u prvoj godini i 2,0% u drugoj godini. Stope potvrđene osteonekroze čeljusti nakon 3 godine bile su najviše u bolesnika s mijelomom (4,3%), a najniže u bolesnika s rakom dojke (2,4%). Broj slučajeva potvrđene osteonekroze čeljusti statistički je bio značajno veći u bolesnika s multiplim mijelomom (p=0,03) u usporedbi s ostalim vrstama raka zajedno.

Rezultati kliničkih ispitivanja liječenja hiperkalcijemije izazvane tumorom

Klinička ispitivanja liječenja hiperkalcijemije izazvane tumorom pokazala su da je učinak zoledronatne kiseline obilježen smanjenjem kalcija u serumu i smanjenim izlučivanjem kalcija mokraćom. U ispitivanjima faze I, određivanja doze u bolesnika s blagom do umjerenom hiperkalcijemijom izazvanom tumorom, djelotvorne ispitivane doze bile su u rasponu od približno 1,2 do 2,5 mg.

Da bi se procijenili učinci 4 mg zoledronatne kiseline naspram 90 mg pamidronata, u unaprijed planiranoj analizi kombinirali su se rezultati dva ključna multicentrična ispitivanja u bolesnika s hiperkalcijemijom izazvanom tumorom. Bila je brža normalizacija korigiranog kalcija u serumu 4. dana kod doze zoledronatne kiseline od 8 mg i 7. dana kod doze zoledronatne kiseline od 4 i 8 mg. Bile su primijećene sljedeće stope odgovora:

Tablica 5: Udio ispitanika s potpunim odgovorom prema danima u kombiniranim ispitivanjima liječenja hiperkalcijemije izazvane tumorom

	4. dan	7. dan	10. dan
zoledronatna kiselina 4 mg (n=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
zoledronatna kiselina 8 mg (n=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
pamidronat 90 mg (n=99)	33,3%	63,6%	69,7%

*p-vrijednosti naspram pamidronata

Medijan vremena do normokalcemije bio je 4 dana. Medijan vremena do relapsa (ponovnog povišenja kalcija u serumu korigiranog za albumin $\geq 2,9$ mmol/l) iznosio je 30 do 40 dana u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom naspram 17 dana u onih liječenih pamidronatom u dozi od 90 mg (p-vrijednosti: 0,001 za 4 mg i 0,007 za 8 mg zoledronatne kiseline). Nije bilo statistički značajnih razlika između dvije doze zoledronatne kiseline.

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

U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s hiperkalcijemijom izazvanom tumorom, cjelokupni sigurnosni profil bio je sličan po vrsti i težini u sve tri liječene skupine (zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg i 8 mg i pamidronat u dozi od 90 mg).

Pedijatrijska populacija

Rezultati kliničkih ispitivanja u liječenju teškog oblika osteogenesis imperfecta u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina

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

Primarni ishod ispitivanja bio je postotak promjene mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density* - BMD) lumbalne kralježnice u odnosu na početne vrijednosti nakon 12 mjeseci liječenja. Liječenje je imalo približno slične učinke na BMD, ali ustroj ispitivanja nije bio dovoljno robustan da bi se mogla utvrditi neinferiorna djelotvornost zoledronatne kiseline. Konkretno, nije bilo jasnog dokaza djelotvornosti s obzirom na incidenciju prijeloma ili bol. Nuspojava prijeloma dugih kostiju donjih ekstremiteta bila je prijavljena u približno 24% (bedrena kost) i 14% (goljenična kost) bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom naspram 12% odnosno 5% u bolesnika s teškim oblikom

osteogenesis imperfecta liječenih pamidronatom, bez obzira na tip bolesti i uzrok, no ukupna incidencija prijeloma bila je slična u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom i onih liječenih pamidronatom: 43% (32/74) naspram 41% (31/76). Na tumačenje rizika od prijeloma utjecala je i činjenica da su prijelomi česti događaji u bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta i dio su procesa bolesti.

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

Tablica 6: Nuspojave opažene u pedijatrijskih bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta¹		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		
	često:	glavobolja
<i>Srčani poremećaji</i>		
	često:	tahikardija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>		
	često:	nazofaringitis
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
	vrlo često:	povraćanje, mučnina
	često:	bol u abdomenu
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		
	često:	bol u ekstremitetima, artralgiya, mišićno-koštana bol
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		
	vrlo često:	pireksija, umor
	često:	reakcija akutne faze, bol
<i>Pretrage</i>		
	vrlo često:	hipokalcemija
	često:	hipofosfatemija

¹ Štetni događaji koji nastaju s učestalošću $< 5\%$ bili su medicinski procijenjeni i pokazalo se da su ti slučajevi skladu s dobro utvrđenim sigurnosnim profilom zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.8).

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

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži zoledronatnu kiselinu u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hiperkalcijemije izazvane tumorom i prevenciji događaja povezanih s koštanim sustavom u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja zahvaća kosti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

Intravenski primijenjena zoledronatna kiselina eliminira se procesom u tri faze: brzim bifazičnim nestankom iz sistemskog krvotoka, uz poluvijek $t_{1/2\alpha}$ od 0,24 sata i $t_{1/2\beta}$ od 1,87 sati, za kojim slijedi dugotrajna faza eliminacije uz terminalni poluvijek eliminacije $t_{1/2\gamma}$ od 146 sati. Nije došlo do akumulacije zoledronatne kiseline u plazmi nakon višestrukih doza koje se primjenjuju svakih 28 dana. Zoledronatna kiselina se ne metabolizira i izlučuje se nepromijenjena putem bubrega. Tijekom prva 24 sata, $39 \pm 16\%$ primijenjene doze otkrije se u mokraći, dok se preostali dio u načelu veže za koštano tkivo. Iz koštanog tkiva se otpušta vrlo sporo natrag u sistemsku cirkulaciju i eliminira putem bubrega. Ukupni klirens iz tijela je $5,04 \pm 2,5$ l/h, neovisan o dozi i na njega ne utječu spol, dob, rasa i tjelesna težina. Produljenje trajanja infuzije s 5 na 15 minuta prouzročilo je 30%-tno sniženje koncentracije zoledronatne kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo nikakvog učinka na područje ispod krivulje koncentracije u plazmi naspram vremena mjerenja.

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

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za zoledronatnu kiselinu u bolesnika s hiperkalcijemijom ili bolesnika sa insuficijencijom jetre. Zoledronatna kiselina ne inhibira ljudske P450 enzime *in vitro*, ne metabolizira se, a u ispitivanjima na životinjama < 3% primijenjene doze otkriveno je u stolici, što pokazuje da funkcija jetre nema značajnu ulogu u farmakokinetici zoledronatne kiseline.

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

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

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

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

Subkronična i kronična toksičnost

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

Najčešći nalaz u ispitivanjima ponovljenih doza bio je povećana primarna spongioza u metafizama dugih kostiju životinja u razvoju kod gotovo svih doza, što je odraz farmakološkog antiresorptivne aktivnosti tvari.

Dugotrajna ispitivanja ponovljenih parenteralnih doza u životinja pokazala su uzak raspon sigurnosti s obzirom na učinke na bubrege, ali najviša kumulativna doza koja ne uzrokuje oštećenje (NOAEL) u ispitivanjima jednostruke doze (1,6 mg/kg) i višestrukih doza u trajanju do jednog mjeseca (0,06 - 0,6 mg/kg/dan) nije imala učinke na bubrege pri dozama jednakima ili višima od najviše terapijske doze za ljude. Dugotrajna ponovna primjena doza koje se približavaju najvišoj terapijskoj dozi zoledronatne kiseline za ljude proizvela je toksikološke učinke u drugim organima, uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, slezenu i pluća te promjene na mjestu primjene intravenske injekcije.

Reproduktivna toksičnost

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

Mutagenost i kancerogenost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Kako bi se izbjegle potencijalne inkompatibilnosti, Zoledronatna kiselina Hospira se mora razrijediti s otopinom za injekciju natrijevog klorida od 0,9% w/v ili 5% w/v otopinom glukoze.

Ovaj lijek ne smije se miješati s kalcijem ili drugim infuzijskim otopinama koje sadrže dvovalentne katione, poput otopine Ringerovog laktata, te se mora primijeniti kao zasebna intravenska otopina u zasebnoj infuzijskoj liniji.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon razrjeđivanja: s mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C. Otopinu iz hladnjaka treba ostaviti da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja razrijeđene otopine za infuziju vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica tipa I od 6 ml ili plastična bočica od 5 ml, zatvorene halobutilnim čepom obloženim flourpolimerom, aluminijskim prstenom i "flip-off" poklopcem.

Veličina pakiranja

Zoledronatna kiselina Hospira isporučuje se u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene, 5,0 ml koncentrata iz jedne bočice ili izvučen potreban volumen koncentrata mora se dodatno razrijediti sa 100 ml otopine za infuziju koja ne sadrži kalcij (otopina natrijevog klorida za injekciju od 0,9% w/v ili 5% w/v otopina glukoze).

Dodatne informacije o rukovanju Zoledronatnom kiselinom Hospira, uključujući upute za pripremu sniženih doza, nalaze se u dijelu 4.2.

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

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

Zdravstvenim radnicima se savjetuje da ne bacaju neiskorištenu Zoledronatnu kiselinu Hospira u otpadne vode.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studeni 2012
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. kolovoza 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/100 ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/100 ml sadrži 360 mg natrija po doznoj jedinici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Prevencija koštanih događaja (patološki prijelomi, spinalna kompresija, zračenje ili kirurški zahvat na kosti ili hiperkalcijemija izazvana tumorom) u odraslih bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost.
- Liječenje odraslih bolesnika s hiperkalcijemijom izazvanom tumorom.

4.2 Doziranje i način primjene

Zoledronatnu kiselinu Hospira bolesnicima smiju propisivati i primjenjivati samo zdravstveni radnici s iskustvom u intravenskoj primjeni bisfosfonata. Bolesnicima koji se liječe zoledronatnom kiselinom potrebno je dati uputu o lijeku i karticu-podsjetnik za bolesnika.

Doziranje

Prevencija koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost

Odrasli i starije osobe

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

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

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

Liječenje hiperkalcemije izazvane tumorom

Odrasli i starije osobe

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

Oštećenje bubrega

Hiperkalcemija izazvana tumorom:

Liječenje bolesnika s hiperkalcemijom izazvanom tumorom koji imaju i teško oštećenje bubrega zoledronatnom kiselinom dolazi u obzir tek nakon procjene rizika i koristi od liječenja. Bolesnici s vrijednostima kreatinina u serumu > 400 $\mu\text{mol/l}$ ili 4,5 mg/dl bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s hiperkalcemijom izazvanom tumorom i vrijednostima kreatinina u serumu < 400 $\mu\text{mol/l}$ ili 4,5 mg/dl (vidjeti dio 4.4).

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

Kad se počinje liječenje zoledronatnom kiselinom u bolesnika s multiplim mijelomom ili metastatskim koštanim lezijama solidnih tumora, potrebno je odrediti vrijednosti kreatinina u serumu i klirens kreatinina (CLcr). CLcr izračunava se pomoću Cockcroft-Gaultove formule. Zoledronatna kiselina se ne preporučuje za bolesnike koje prije početka terapije imaju teško oštećenje bubrega koje se za ovu populaciju definira kao klirens kreatinina < 30 ml/min. Bolesnici s vrijednošću kreatinina u serumu > 265 $\mu\text{mol/l}$ ili $> 3,0$ mg/dl bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja.

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (definiranom kao CLcr > 60 ml/min) zoledronatna kiselina 4 mg/100 ml otopina za infuziju može se primijeniti izravno bez ikakvog dodatnog razrjeđivanja. U bolesnika s koštanim metastazama koji prije početka terapije imaju blago do umjereno oštećenje bubrega koje se za ovu populaciju definira kao CLcr od 30 do 60 ml/min, preporučuje se sljedeća doza zoledronatne kiseline (vidjeti također dio 4.4):

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Intravenska primjena.

Zoledronatnu kiselinu Hospira otopinu za infuziju treba primijeniti kao jednokratnu intravensku infuziju u trajanju od najmanje 15 minuta.

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, koja se definira kao $CL_{Cr} > 60$ ml/min, zoledronatna kiselina 4 mg/100 ml otopina za infuziju ne smije se dodatno razrijediti.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega preporučuju se snižene doze Zoledronatne kiseline Hospira (vidjeti dio "Doziranje" gore i dio 4.4).

Za pripremu sniženih doza za bolesnike s početnim $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, vidjeti Tablicu 1 niže. Izvucite navedeni volumen Zoledronatne kiseline Hospira iz vreće prije primjene.

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

Početni klirens kreatinina (ml/min)	Izvucite sljedeću količinu Zoledronatne kiseline Hospira 4 mg / 100 ml otopine za infuziju (ml)	Prilagođena doza (mg zoledronatne kiseline u 100 ml)
50 - 60	12,0	3,5
40 - 49	18,0	3,3
30 - 39	25,0	3,0

Zoledronatna kiselina Hospira ne smije se miješati s drugim otopinama za infuziju i treba se primijeniti kao jednokratna intravenska otopina kroz posebnu infuzijsku liniju.

Bolesnici moraju biti dobro hidrirani prije i nakon primjene Zoledronatne kiseline Hospira.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

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

Treba izbjeći pretjeranu hidraciju bolesnika s rizikom od srčanog zatajenja.

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

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

Insuficijencija bubrega

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

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

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

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

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

Insuficijencija jetre

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

Osteonekroza

Osteonekroza čeljusti

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

U bolesnika sa nezacjeljenim otvorenim lezijama mekih tkiva u ustima treba odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja, osim u hitnim medicinskim stanjima. Prije početka liječenja

bisfosfonatima, u bolesnika s istodobnim čimbenicima rizika, preporučuju se stomatološki pregled uz obavljanje odgovarajućih preventivnih stomatoloških zahvata i individualna procjena koristi i rizika.

Potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika u procjeni individualnog rizika razvoja osteonekroze čeljusti (ONČ):

- potentnost bisfosfonata (rizik je veći kod veće potentnosti), put primjene (rizik je veći kod parenteralne primjene) i kumulativna doza bisfosfonata
- rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istodobnu terapiju: kemoterapiju, inhibitore angiogeneze (vidjeti dio 4.5), radioterapiju vrata i glave, kortikosteroide.
- prethodnu bolest zuba, lošu oralnu higijenu, periodontalne bolesti, invazivne stomatološke zahvate (npr. vađenje zuba) i loše prilježuće proteze.

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

Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene zoledronatne kiseline. U bolesnika koji razviju osteonekrozu čeljusti za vrijeme terapije bisfosfonatima, stomatološki kirurški zahvat može pogoršati stanje. Nema dostupnih podataka koji bi pokazali smanjuje li prekid liječenja bisfosfonatima rizik od osteonekroze čeljusti u bolesnika kojima je potreban stomatološki zahvat. Plan liječenja bolesnika koji razviju ONČ potrebno je postaviti u uskoj suradnji između liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga sa iskustvom u liječenju ONČ. Kad je moguće, treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja zoledronatnom kiselinom dok se stanje ne popravi i pripadajući čimbenici rizika ublaže.

Osteonekroza drugih anatomskih mjesta

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

Dodatno, bilo je sporadičnih prijava osteonekroze drugih anatomskih mjesta, uključujući kuk i bedrenu kost, koje su bile prijavljene pretežno u odraslih bolesnika oboljelih od raka liječenih Zoledronatnom kiselinom Hospira.

Mišićno-koštani bolovi

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su jaki i ponekad onesposobljavajući bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima u bolesnika koji su uzimali zoledronatnu kiselinu. Međutim, takvi slučajevi nisu bili česti. Vrijeme do nastupa simptoma kretalo se u rasponu od jednog dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. U većine bolesnika simptomi su se povukli nakon prekida liječenja. U dijela tih bolesnika simptomi su se vratili nakon ponovnog liječenja zoledronatnom kiselinom ili drugim bisfosfonatom.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Uz terapiju bisfosfonatima prijavljeni su atipični suprohanterni prijelomi i dijafizni prijelomi bedrene kosti, prvenstveno u bolesnika koji su bili liječeni zbog osteoporozе. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu nastati bilo gdje duž bedrene kosti, od mjesta neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarne zone. Prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume, pri čemu neki bolesnici osjete bol u bedru ili preponama, a na radiološkim slikama često su prisutni znakovi stresnog prijeloma tjednima ili mjesecima prije nego što nastane potpuni prijelom bedrene kosti. Budući da su prijelomi često obostrani, u bolesnika liječenih bisfosfonatima s dijafiznim prijelomom bedrene kosti potrebno je pregledati bedrenu kost na suprotnoj strani.

Prijavljeno je i slabo cijeljenje takvih prijeloma. Ovisno o nalazu pregleda bolesnika u kojih postoji sumnja na atipični prijelom bedrene kosti potrebno je razmotriti i prekid terapije bisfosfonatima na temelju procjene omjera koristi i rizika liječenja u pojedinog bolesnika.

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

Hipokalcemija

Hipokalcemija je prijavljena u bolesnika koji su liječeni zoledronatnom kiselinom. Aritmije srca i neurološke nuspojave (uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju) prijavljeni su kao posljedica hipokalcemije. Prijavljeni su slučajevi teške hipokalcemije koji zahtjevaju hospitalizaciju. U nekim slučajevima hipokalcemija je bila životnougrožavajuća (vidjeti dio 4.8).

Savjetuje se oprez kod primjene zoledronatne kiseline s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju hipokalcemiju budući da mogu imati sinergistički učinak s posljedičnom teškom hipokalcemijom (vidjeti dio 4.5). Prije uvođenja terapije zoledronatnom kiselinom potrebno je odrediti razinu kalcija u serumu i korigirati hipokalcemiju. Bolesnicima je potrebno davati odgovarajuće nadomjestke kalcija i vitamina D.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 360 mg natrija po dozonoj jedinici, što odgovara 18% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkim ispitivanjima zoledronatna kiselina primjenjivala se istodobno s uobičajeno primijenjenim antitumorskim lijekovima, diureticima, antibioticima i analgeticima bez klinički vidljivih interakcija. Zoledronatna kiselina se ne veže u nekoj zamjetnoj mjeri za proteine plazme i ne inhibira ljudske enzime P450 *in vitro* (vidjeti dio 5.2), ali nisu provedena formalna klinička ispitivanja interakcija.

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

Oprez je indiciran kad se zoledronatna kiselina primjenjuje s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima. Potrebno je obratiti pozornost i na mogućnost razvoja hipomagnezijemije tijekom liječenja.

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

Preporuča se oprez kad se zoledronatna kiselina primjenjuje s antiangiogenim lijekovima jer je primijećena povećana incidencija osteonekroze čeljusti u bolesnika koji su istodobno liječeni ovim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni zoledronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja utjecaja zoledronatne kiseline na reproduktivnost životinja pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Zoledronatna kiselina ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće. Ženama reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju trudnoću.

Dojenje

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

Plodnost

Moguće nuspojave zoledronatne kiseline na plodnost ispitane su na roditeljskoj i F1 generaciji štakora. Rezultati su pokazali pojačane farmakološke učinke za koje se smatra da su povezani s inhibicijom metabolizma kalcija u kostima koju ta tvar izaziva s posljedičnom hipokalcemijom u vrijeme parturicije, što je učinak svojstven skupini bisfosfonata s distocijom i ranim prekidom ispitivanja. Stoga se na temelju ovih rezultata ne može utvrditi konačan učinak zoledronatne kiseline na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Unutar tri dana nakon primjene zoledronatne kiseline često je prijavljena reakcija akutne faze sa simptomima koji uključuju bol u kostima, vrućicu, umor, artralgiu, mialgiju, tresavicu i artritis s posljedičnim oticanjem zglobova; ti se simptomi obično povuku unutar nekoliko dana (vidjeti opis odabranih nuspojava).

Utvrđeni su sljedeći važni rizici primjene zoledronatne kiseline u odobrenim indikacijama: oštećenje bubrega, osteonekroza čeljusti, reakcija akutne faze, hipokalcemija, fibrilacija atrijska, anafilaksija, intersticijska bolest pluća. Učestalosti svakog pojedinog utvrđenog rizika navedene su u Tablici 2.

Tablični prikaz nuspojava

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

Tablica 2

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

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		
	često:	anemija
	manje često:	trombocitopenija, leukopenija
	rijetko:	pancitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		
	manje često:	reakcija preosjetljivosti
	rijetko:	angioneurotski edem
<i>Psijatrijski poremećaji</i>		

	manje često:	anksioznost, poremećaj spavanja
	rijetko:	konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		
	često:	glavobolja
	manje često:	omaglica, parestezija, disgeuzija, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija
	vrlo rijetko:	konvulzije, hipoestezija i tetanija (zbog hipokalcemije)
<i>Poremećaji oka</i>		
	često:	konjunktivitis
	manje često:	zamaqljen vid, skleritis i upala orbite
	rijetko:	uveitis
	vrlo rijetko:	episkleritis
<i>Srčani poremećaji</i>		
	manje često:	hipertenzija, hipotenzija, fibrilacija atriya, hipotenzija s posljedičnom sinkopom ili cirkulatorni kolaps
	rijetko:	bradikardija, srčana aritmija (zbog hipokalcemije)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>		
	manje često:	dispneja, kašalj, bronhokonstrikcija
	rijetko:	intersticijska bolest pluća
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
	često:	mučnina, povraćanje, smanjeni apetit
	manje često:	proljev, konstipacija, bol u abdomenu, dispepsija, stomatitis, suha usta
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
	manje često:	pruritus, osip (uključujući eritematozni i makularni osip), pojačano znojenje
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		
	često:	bolovi u kostima, mialgija, artralgiya, generalizirani bolovi
	manje često:	mišićni spazmi, osteonekroza čeljusti
	vrlo rijetko:	osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata) i drugih anatomskih mjesta uključujući bedrenu kost i kuk
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		
	često:	oštećenje bubrega
	manje često:	akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija
	rijetko:	stečeni Fanconijev sindrom
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		
	često:	vrućica, sindrom nalik gripi (uključujući umor, tresavicu, malaksalost i nalete crvenila)
	manje često:	astenija, periferni edemi, reakcije na mjestu injekcije (uključujući bol, nadraženost, oticanje i otvrdnuće), bol u prsnom košu, povećanje tjelesne težine, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
	Rijetko:	artritis i oticanje zglobova kao simptomi reakcije akutne faze

<i>Pretrage</i>		
	vrlo često:	hipofosfatemija
	često:	povišeni kreatinin i urea u krvi, hipokalcemija
	manje često:	hipomagnezemija, hipokalemija
	rijetko:	hiperkalemija, hipernatremija

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje bubrega

Zoledronatna kiselina povezuje se s prijavama disfunkcije bubrega. U analizi objedinjenih podataka o sigurnosti iz ispitivanja primjene zoledronatne kiseline za prevenciju koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kosti, sumnjalo se da je učestalost štetnih događaja oštećenja bubrega povezanih sa zoledronatnom kiselinom (nuspojave) bila sljedeća: multipli mijelom (3,2%), rak prostate (3,1%), rak dojke (4,3%), rak plućni i drugi solidni tumori (3,2%). Faktori koji mogu povećati potencijal propadanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojeće oštećenje bubrega, višestruke cikluse primjene zoledronatne kiseline ili drugih bisfosfonata kao i istodobnu primjenu nefrotoksičnih lijekova ili kraće trajanje infuzije od trenutno preporučenog. Propadanje funkcije bubrega koje napreduje do zatajenja bubrega i dijalize, prijavljeno je u bolesnika i nakon početne jednokratne doze zoledronatne kiseline od 4 mg (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza čeljusti

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

Fibrilacija atrijsa

U jednom randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju u trajanju od 3 godine u kojem se ocjenjivala djelotvornost i sigurnost zoledronatne kiseline u dozi od 5 mg jednom godišnje naspram placeba u liječenju osteoporoze u postmenopauzi, ukupna incidencija fibrilacije atrijsa bila je 2,5% (96 od 3862) u bolesnica koje su primale zoledronatnu kiselinu u dozi od 5 mg, odnosno 1,9% (75 od 3852) u onih koje su primale placebo. Stopa fibrilacije atrijsa kao ozbiljnog štetnog događaja bila je 1,3% (51 od 3862) u bolesnica koje su primale zoledronatnu kiselinu u dozi od 5 mg, odnosno 0,6% (22 od 3852) u bolesnica koje su primale placebo. Opažena neravnoteža u ovom ispitivanju nije bila opažena u drugim ispitivanjima zoledronatne kiseline, uključujući ispitivanja zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg primijenjene svaka 3 do 4 tjedna u onkoloških bolesnika. Mehanizam koji je dovodio do povećane incidencije fibrilacije atrijsa u tom jednom kliničkom ispitivanju je nepoznat.

Reakcija akutne faze

Ova nuspojava sastoji se od konstelacije simptoma koji uključuju vrućicu, mialgiju, glavobolju, bol u ekstremitetima, mučninu, povraćanje, proljev, artralgijsu i artritis s posljedičnim oticanjem zglobova. Vrijeme nastupa je ≤ 3 dana nakon infuzije zoledronatne kiseline, a reakcije se još zovu "simptomi nalik gripi" ili "simptomi nakon doziranja".

Atipični prijelom bedrene kosti

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su sljedeće reakcije (učestalost rijetka):

atipični suprotrohanterični prijelomi i dijafizni prijelomi bedrene kosti (nuspojava skupine bisfosfonata).

Nuspojave povezane s hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan identificirani rizik u primjeni zoledronatne kiseline u odobrenim indikacijama. Na temelju pregleda kliničkih i postmarketinških ispitivanja, postoji dovoljno dokaza koji podupiru povezanost liječenja zoledronatnom kiselinom i prijavljenih slučajeva hipokalcemije i posljedičnog razvoja srčane aritmije. Nadalje, postoji dokaz povezanosti hipokalcemije i posljedičnih neuroloških događaja uključujući konvulzije, hipoestezijsku i tetaniju (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Kliničko iskustvo s akutnim predoziranjem zoledronatnom kiselinom je ograničeno. Prijavljena je primjena doza zoledronatne kiseline do 48 mg zbog pogreške. Bolesnike koji su primili više doze od preporučenih (vidjeti dio 4.2) treba pažljivo pratiti budući da su primijećena oštećenja bubrega (uključujući zatajenje bubrega) i poremećaji serumskih elektrolita (uključujući kalcij, fosfor i magnezij). U slučaju hipokalcemije potrebno je primijeniti infuzije kalcijevog glukonata sukladno kliničkoj indikaciji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

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

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

- *in vivo*: inhibicija osteoklastične resorpcije kosti koja mijenja mikrookoliš koštane srži i čini je manje pogodnom za rast tumorskih stanica, antiangiogeno djelovanje i analgetsko djelovanje
- *in vitro*: inhibicija proliferacije osteoblasta, izravna citostatska i proapoptotska aktivnost na tumorske stanice, sinergistički citostatski učinak s drugim antitumorskim lijekovima, antiadhezivna/antiinvazivna aktivnost.

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

Prvo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje uspoređivalo je zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg s placebo u prevenciji koštanih događaja u bolesnika s rakom prostate. Zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg značajno je smanjila udio bolesnika s najmanje jednim koštanim događajem, produljila medijan vremena do prvog koštanog događaja za > 5 mjeseci i smanjila godišnju incidenciju događaja po bolesniku – stopu koštanog pobola. Analiza višestrukih

događaja pokazala je smanjenje rizika razvoja koštanih događaja za 36% u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg u odnosu na placebo. Bolesnici koji su primali zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg prijavili su manje povećanje boli od onih koji su primali placebo, a ta je razlika bila značajna u 3., 9., 21. i 24. mjesecu. Manji broj bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg imao je patološke prijelome. Učinci liječenja bili su manje izraženi u bolesnika s blastičkim lezijama. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 3.

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

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti (bolesnici s rakom prostate koji primaju hormonsku terapiju)						
	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcijemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo
n	214	208	214	208	214	208
udio bolesnika s koštanim događajem (%)	38	49	17	25	26	33
p-vrijednost	0,028		0,052		0,119	
medijan vremena do koštanog događaja (dani)	488	321	ND	ND	ND	640
p-vrijednost	0,009		0,020		0,055	
stopa koštanog pobola	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-vrijednost	0,005		0,023		0,060	
smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednost	0,002		NP		NP	

* Uključuje prijelome kralježaka i drugih kostiju.

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

ND nije dosegnuto

NP nije primjenjivo

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti (solidni tumori osim raka dojke i prostate)						
	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcijemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo
n	257	250	257	250	257	250
udio bolesnika s	39	48	16	22	29	34

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti (solidni tumori osim raka dojke i prostate)						
	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcijemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo
koštanim događajem (%)						
p-vrijednost	0,039		0,064		0,173	
medijan vremena do koštanog događaja (dani)	236	155	ND	ND	424	307
p-vrijednost	0,009		0,020		0,079	
stopa koštanog pobola	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-vrijednost	0,012		0,066		0,099	
smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	30,7	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednost	0,003		NP		NP	

* Uključuje prijelome kralježaka i drugih kostiju.

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

ND nije dosegnuto

NP nije primjenjivo

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III uspoređivala se zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg s pamidronatom u dozi od 90 mg svaka 3 do 4 tjedna u bolesnika s multiplim mijelomom ili rakom dojke i najmanje jednom koštanom lezijom. Rezultati su pokazali usporednu djelotvornost zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg i 90 mg pamidronata u prevenciji koštanih događaja. Analiza višestrukih događaja pokazala je značajno smanjenje rizika za 16% u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u dozi od 4 mg naspram bolesnika koji su primali pamidronat. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti (u bolesnika s rakom dojke i multiplim mijelomom)						
	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcijemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	pamidronat 90 mg	zoledronatna kiselina 4 mg	pamidronat 90 mg	zoledronatna kiselina 4 mg	pamidronat 90 mg
n	561	555	561	555	561	555
udio bolesnika s koštanim događajem (%)	48	52	37	39	19	24
p-vrijednost	0,198		0,653		0,037	
medijan vremena do koštanog događaja (dani)	376	356	ND	714	ND	ND
p-vrijednost	0,151		0,672		0,026	

stopa koštanog pobola	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-vrijednost	0,084		0,614		0,015	
smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednost	0,030		NP		NP	

* Uključuje prijelome kralježaka i drugih kostiju.

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

ND nije dosegnuto

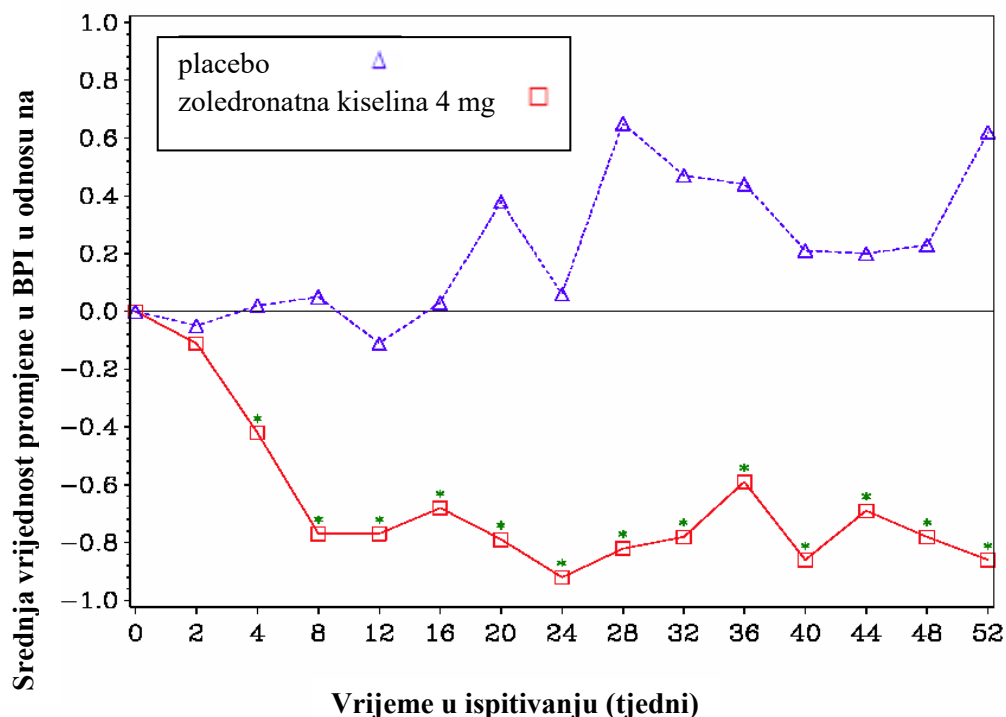
NP nije primjenjivo

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

Stopa koštanih događaja (događaja po osobi-godini) iznosila je 0,628 u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu i 1,096 u placebo skupini. Udio bolesnika s barem jednim koštanim događajem (isključujući hiperkalcemiju) bio je 29,8% u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom naspram 49,6% u placebo skupini (p=0,003). Medijan vremena do nastupa prvog koštanog događaja nije dosegnut u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom do kraja ispitivanja i bio je značajno dulji naspram placeba (p=0,007). Prema analizi višestrukih događaja, zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg smanjila je rizik od koštanog događaja za 41% (omjer rizika =0,59, p=0,019) naspram placeba.

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

Slika 1: Srednja vrijednost promjene rezultata na ljestvici boli (BPI) u odnosu na početnu vrijednost. Označene su statistički značajne razlike (* $p < 0,05$) između dvije terapije usporedbe (4 mg zoledronatne kiseline naspram placeba)



Ispitivanje CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Rezultati kliničkih ispitivanja liječenja hiperkalcemije izazvane tumorom

Klinička ispitivanja liječenja hiperkalcemije izazvane tumorom pokazala su da je učinak zoledronatne kiseline obilježen smanjenjem kalcija u serumu i smanjenim izlučivanjem kalcija mokraćom. U ispitivanjima faze I, određivanja doze u bolesnika s blagom do umjerenom hiperkalcijemijom izazvanom tumorom, djelotvorne ispitivane doze bile su u rasponu od približno 1,2 do 2,5 mg.

Da bi se procijenili učinci 4 mg zoledronatne kiseline naspram 90 mg pamidronata, u unaprijed planiranoj analizi kombinirali su se rezultati dva ključna multicentrična ispitivanja u bolesnika s hiperkalcijemijom izazvanom tumorom. Bila je brža normalizacija korigiranog kalcija u serumu 4. dana kod doze zoledronatne kiseline od 4 mg i 7. dana kod doze zoledronatne kiseline od 4 i 8 mg. Bile su primijećene sljedeće stope odgovora:

Tablica 6: Udio ispitanika s potpunim odgovorom prema danima u kombiniranim ispitivanjima liječenja hiperkalcijemije izazvane tumorom

	4. dan	7. dan	10. dan
zoledronatna kiselina 4 mg (n=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
zoledronatna kiselina 8 mg (n=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
pamidronat 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-vrijednosti naspram pamidronata			

Medijan vremena do normokalcemije bio je 4 dana. Medijan vremena do relapsa (ponovnog povišenja kalcija u serumu korigiranog za albumin $\geq 2,9$ mmol/l) iznosio je 30 do 40 dana u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom naspram 17 dana u onih liječenih pamidronatom u dozi od 90 mg (p-vrijednosti: 0,001 za 4 mg i 0,007 za 8 mg zoledronatne kiseline). Nije bilo statistički značajnih razlika između dvije doze zoledronatne kiseline.

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

U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s hiperkalcijemijom izazvanom tumorom, cjelokupni sigurnosni profil bio je sličan po vrsti i težini u sve tri liječene skupine (zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg i 8 mg i pamidronat u dozi od 90 mg).

Pedijatrijska populacija

Rezultati kliničkih ispitivanja u liječenju teškog oblika osteogenesis imperfecta u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina

Učinci intravenski primijenjene zoledronatne kiseline u liječenju pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 17 godina) s teškim oblikom osteogenesis imperfecta (tipovi I, III i IV) usporedili su se s učincima intravenski primijenjenog pamidronata u jednom međunarodnom, multicentričnom, randomiziranom ispitivanju otvorenog tipa u svakoj liječenoj skupini, jednoj sa 74 i drugoj sa 76 bolesnika. Ispitivano liječenje trajalo je 12 mjeseci, a prethodilo mu je probirno razdoblje od 4 do 9 tjedana tijekom kojeg su bolesnici uzimali vitamin D i nadomjestke elementarnog kalcija tijekom najmanje 2 tjedna. Bolesnici uključeni u klinički program u dobi od 1 do < 3 godine primali su 0,025 mg/kg zoledronatne kiseline (do najviše jednokratne doze od 0,35 mg) svaka 3 mjeseca, a bolesnici u dobi od 3 do 17 godina primali su 0,05 mg/kg zoledronatne kiseline (do najviše jednokratne doze od 0,83 mg) svaka 3 mjeseca. Produžetak ispitivanja proveo se da bi se ispitala dugotrajna opća sigurnost zoledronatne kiseline i njezina sigurnost za bubrege kod primjene jednom ili dvaput godišnje tijekom 12-mjesečnog terapijskog razdoblja liječenja u djece koja su dovršila godinu dana liječenja zoledronatnom kiselinom ili pamidronatom u glavnom ispitivanju.

Primarni ishod ispitivanja bio je postotak promjene mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density* - BMD) lumbalne kralježnice u odnosu na početne vrijednosti nakon 12 mjeseci liječenja. Liječenje je imalo približno slične učinke na BMD, ali ustroj ispitivanja nije bio dovoljno robustan da bi se mogla utvrditi neinferiorna djelotvornost zoledronatne kiseline. Konkretno, nije bilo jasnog dokaza djelotvornosti s obzirom na incidenciju prijeloma ili bol. Nuspojava prijeloma dugih kostiju donjih ekstremiteta bila je prijavljena u približno 24% (bedrena kost) i 14% (goljenična kost) bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom naspram 12% odnosno, 5% u bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta liječenih pamidronatom, bez obzira na tip bolesti i uzrok, no ukupna incidencija prijeloma bila je slična u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom i onih liječenih

pamidronatom: 43% (32/74) naspram 41% (31/76). Na tumačenje rizika od prijeloma utjecala je i činjenica da su prijelomi česti događaji u bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta i dio su procesa bolesti.

Vrsta nuspojava opažena u ove populacije bila je slična onima koje su prethodno viđene u odraslih bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost (vidjeti dio 4.8). Nuspojave navedene prema učestalosti prikazane su u tablici 7. Za to se koristila sljedeća uobičajena klasifikacija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 7: Nuspojave opažene u pedijatrijskih bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta ¹		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		
	često:	glavobolja
<i>Srčani poremećaji</i>		
	često:	tahikardija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		
	često:	nazofaringitis
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
	vrlo često:	povraćanje, mučnina
	često:	bol u abdomenu
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		
	često:	bol u ekstremitetima, artralgiya, mišićno-koštana bol
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		
	vrlo često:	pireksija, umor
	često:	reakcija akutne faze, bol
<i>Pretrage</i>		
	vrlo često:	hipokalcemija
	često:	hipofosfatemija

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

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

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži zoledronatnu kiselinu u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hiperkalcijemije izazvane tumorom i prevenciji događaja povezanih s koštanim sustavom u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja zahvaća kosti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Nakon početka infuzije zoledronatne kiseline, koncentracija zoledronatne kiseline u plazmi brzo se povisila i postigla vršnu vrijednost na kraju razdoblja infuzije, nakon čega je uslijedilo brzo sniženje na $< 10\%$ vršne vrijednosti nakon 4 sata te $< 1\%$ vršne vrijednosti nakon 24 sata, s narednim

produljenim razdobljem vrlo niskih koncentracija koje nisu prelazile 0,1% vršne vrijednosti prije druge infuzije zoledronatne kiseline 28. dana.

Intravenski primijenjena zoledronatna kiselina eliminira se procesom u tri faze: brzim bifazičnim nestankom iz sistemskog krvotoka, uz poluvijek $t_{1/2\alpha}$ od 0,24 sata i $t_{1/2\beta}$ od 1,87 sati, za kojim slijedi dugotrajna faza eliminacije uz terminalni poluvijek eliminacije $t_{1/2\gamma}$ od 146 sati. Nije došlo do akumulacije zoledronatne kiseline u plazmi nakon višestrukih doza koje se primjenjuju svakih 28 dana. Zoledronatna kiselina se ne metabolizira i izlučuje se nepromijenjena putem bubrega. Tijekom prva 24 sata, $39 \pm 16\%$ primijenjene doze otkrije se u mokraći, dok se preostali dio u načelu veže za koštano tkivo. Iz koštanog tkiva se otpušta vrlo sporo natrag u sistemsku cirkulaciju i eliminira putem bubrega. Ukupni klirens iz tijela je $5,04 \pm 2,5$ l/h, neovisan o dozi i na njega ne utječu spol, dob, rasa ni tjelesna težina. Produljenje trajanja infuzije s 5 na 15 minuta prouzročilo je 30%-tno sniženje koncentracije zoledronatne kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo nikakvog učinka na područje ispod krivulje koncentracije u plazmi naspram vremena mjerenja.

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

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

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

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

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

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

Subkronična i kronična toksičnost

Zoledronatna kiselina dobro se podnosila kad se primjenjivala supkutano štakorima i intravenski psima u dozama do 0,02 mg/kg dnevno tijekom 4 tjedna. Doza od 0,001 mg/kg na dan primijenjena

supkutano u štakora i doza od 0,005 mg/kg primijenjena intravenski u pasa jednom svaka 2–3 dana do najviše 52 tjedna također su se dobro podnosile.

Najčešći nalaz u ispitivanjima ponovljenih doza bio je povećana primarna spongioza u metafizama dugih kostiju životinja u razvoju kod gotovo svih doza, što je odraz farmakološke anti-resorptivne aktivnosti tvari.

Dugotrajna ispitivanja ponovljenih parenteralnih doza u životinja pokazala su uzak raspon sigurnosti s obzirom na učinke na bubrege, ali najviša kumulativna doza koja ne uzrokuje oštećenje (NOAEL) u ispitivanjima jednostruke doze (1,6 mg/kg) i višestrukih doza u trajanju do jednog mjeseca (0,06-0,6 mg/kg/dan) nije imala učinke na bubrege pri dozama jednakima ili višima od najviše terapijske doze za ljude. Dugotrajna ponovna primjena doza koje se približavaju najvišoj terapijskoj dozi zoledronatne kiseline za ljude proizvela je toksikološke učinke u drugim organima, uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, slezenu i pluća te promjene na mjestu primjene intravenske injekcije.

Reproduktivna toksičnost

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

Mutagenost i kancerogenost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev citrat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije se miješati s kalcijem i drugim infuzijskim otopinama koje sadrže dvovalentne katione poput otopine Ringerovog laktata te se mora primijeniti kao zasebna intravenska otopina u zasebnoj infuzijskoj liniji.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena vrećica: 2 godine

Nakon prvog otvaranja: s mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C. Otopinu iz hladnjaka treba ostaviti da dosegne sobnu temperaturu prije primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja lijeka nakon prvog otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polipropilenske vrećice od 100 ml s polipropilenskim zatvaračem s pričvršćenim poklopcem s poliesterskim/polipropilenskim omotom.

Veličina pakiranja

Zoledronatna kiselina Hospira dolazi u pakiranjima koja sadrže 1 vrećicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

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

Zdravstvenim radnicima se savjetuje da ne bacaju neiskorištenu Zoledronatnu kiselinu Hospira u otpadne vode.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/12/800/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studeni 2012

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. kolovoza 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Hospira 5 mg/100 ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sa 100 ml otopine sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Jedan ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline bezvodne (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze

Liječenje Pagetove bolesti kostiju u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnici moraju biti prikladno hidrirani prije primjene Zoledronatne kiseline Hospira. To je osobito važno u starijih osoba (≥ 65 godina) i bolesnika koji primaju diuretsku terapiju.

Uz primjenu Zoledronatne kiseline Hospira, preporučuje se odgovarajući unos kalcija i vitamina D.

Za liječenje Pagetove bolesti, zoledronatnu kiselinu treba propisati liječnik iskusan u liječenju Pagetove bolesti kostiju. Preporučena doza je jednokratna intravenska infuzija 5 mg zoledronatne kiseline. U bolesnika s Pagetovom bolešću, snažno se preporučuje osigurati uzimanje odgovarajućeg nadomjestka kalcija, koji odgovara količini od najmanje 500 mg elementarnog kalcija, dvaput dnevno, tijekom najmanje 10 dana nakon primjene Zoledronatne kiseline Hospira (vidjeti dio 4.4).

Ponovno liječenje Pagetove bolesti: Nakon početnog liječenja Pagetove bolesti zoledronatnom kiselinom, produženi period remisije opažen je u bolesnika koji su dobro reagirali na liječenje. Ponovno liječenje sastoji se od dodatne intravenske infuzije 5 mg zoledronatne kiseline nakon perioda od jedne godine ili duljem od početnog liječenja bolesnika u kojih se bolest ponovno pojavila. Dostupni su ograničeni podaci o ponovnom liječenju Pagetove bolesti (vidjeti dio 5.1).

Posebne skupine

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Zoledronatna kiselina je kontraindicirana u bolesnika s klirensom kreatinina < 35 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 35 ml/min nije potrebna prilagodba doze.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom da je biološka dostupnost, distribucija i eliminacija slična u starijih bolesnika i mlađih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Zoledronatna kiselina Hospira se ne bi trebala primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godine. Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 5 godina. Trenutno dostupni podaci za djecu u dobi od 5 do 17 godina opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Intravenska primjena.

Zoledronatnu kiselinu Hospira (5 mg/100 ml otopina spremna za infuziju) treba primijeniti polagano putem infuzijske linije s odzračivačem konstantnom brzinom infuzije. Vrijeme infuzije ne smije biti kraće od 15 minuta. Za informacije o infuziji Zoledronatne kiseline Hospira, vidjeti dio 6.6.

Bolesnicima koji se liječe Zoledronatnom kiselinom Hospira potrebno je dati uputu o lijeku i karticu-podsjetnik za bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge bisfosfonate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s hipokalcemijom (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje bubrega s klirensom kreatinina < 35 ml/min (vidjeti dio 4.4).
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bubrežna funkcija

Primjena Zoledronatne kiseline Hospira u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 35 ml/min) je kontraindicirana zbog povećanog rizika od zatajenja bubrega u ovoj populaciji.

Opaženo je oštećenje bubrega nakon primjene zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.8) pogotovo u bolesnika s postojećom disfunkcijom bubrega i drugim rizicima, uključujući uznapredovalu dob, istodobnu primjenu nefrotoksičnih lijekova i istodobnu primjenu diuretske terapije (vidjeti dio 4.5) ili dehidracije nakon primjene zoledronatne kiseline. Uočeno je oštećenje bubrega u bolesnika nakon jednokratne primjene. Zatajenje bubrega koje zahtijeva dijalizu ili koje je imalo smrtni ishod u rijetkim slučajevima se pojavilo u bolesnika s podležecim oštećenjem bubrega ili s bilo kojim gore opisanim faktorima rizika.

Potrebno je poduzeti sljedeće mjere opreza radi smanjenja rizika bubrežnih nuspojava:

- potrebno je izračunati klirens kreatinina na temelju stvarne tjelesne težine pomoću Cockcroft-Gault formule prije svake doze Zoledronatne kiseline Hospira

- prolazno povećanje serumskog kreatinina može biti veće u bolesnika s podležećim oštećenjem bubrega
- treba razmotriti praćenje serumskog kreatinina u rizičnih bolesnika
- zoledronatnu kiselinu treba primijeniti s oprezom kada se istodobno daje s drugim lijekovima koji mogu oštetiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5)
- bolesnici, pogotovo stariji i oni koji primaju diuretsku terapiju, trebaju biti prikladno hidrirani prije primjene zoledronatne kiseline
- jedna doza zoledronatne kiseline ne smije prijeći 5 mg, a trajanje infuzije treba biti najmanje 15 minuta (vidjeti dio 4.2).

Hipokalcemija

Postojeću hipokalcemiju treba liječiti adekvatnim unosom kalcija i vitamina D prije početka terapije zoledronatnom kiselinom (vidjeti dio 4.3). Druge poremećaje metabolizma minerala također treba učinkovito liječiti (npr. smanjiti paratiroidne rezerve, crijevnu malapsorpciju kalcija). Liječnik treba razmotriti kliničko praćenje tih bolesnika.

Povećana pregradnja kosti je osobina Pagetove bolesti kostiju. Zbog brzog nastupa učinka zoledronatne kiseline na pregradnju kostiju može se razviti prolazna hipokalcemija, ponekad simptomatska, koja se može razviti i obično je najviša unutar prvih 10 dana nakon infuzije zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.8).

Preporuča se adekvatan unos kalcija i vitamina D s primjenom zoledronatne kiseline. Uz to, u bolesnika s Pagetovom bolesti, strogo se preporuča osigurati adekvatnu nadoknadu kalcija od najmanje 500 mg elementarnog kalcija dvaput dnevno tijekom najmanje 10 dana nakon primjene zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike treba informirati o simptomima hipokalcemije i klinički nadzirati tijekom perioda rizika. Preporuča se mjerenje serumskog kalcija prije infuzije zoledronatne kiseline u bolesnika s Pagetovom bolesti.

Jaka i povremeno nepodnošljiva bol u kostima, zglobovima i/ili mišićima rijetko je prijavljena u bolesnika koji su uzimali bisfosfonate, uključujući zoledronatnu kiselinu (vidjeti dio 4.8).

Osteonekroza čeljusti (ONČ)

Osteonekroza čeljusti zabilježena je nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su se liječili zoledronatnom kiselinom zbog osteoporoze (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika sa nezacjeljenim otvorenim lezijama mekih tkiva u ustima treba odgoditi početak liječenja. Prije početka liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira, u bolesnika s istodobnim čimbenicima rizika, preporučuje se stomatološki pregled uz obavljanje odgovarajućih preventivnih stomatoloških zahvata i individualna procjena koristi i rizika.

Potrebno je razmotriti sljedeće faktore rizika u procjeni individualnog rizika razvoja osteonekroze čeljusti:

- potentnost bisfosfonata (rizik je veći kod veće potentnosti), put primjene (rizik je veći kod parenteralne primjene) i kumulativna doza bisfosfonata
- rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje
- istodobnu terapiju: kemoterapiju, inhibitore angiogeneze (vidjeti dio 4.5), radioterapiju vrata i glave, kortikosteroide.
- prethodnu bolest zuba, lošu oralnu higijenu, periodontalne bolesti, invazivne stomatološke zahvate (npr. vađenje zuba) i loše prilježuće proteze.

Tijekom liječenja zoledronatnom kiselinom sve bolesnike se mora poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na stomatološke kontrole i odmah prijave bilo koji oralni simptom kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene zoledronatne kiseline.

Plan liječenja bolesnika koji razviju ONČ potrebno je postaviti u uskoj suradnji između liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga sa iskustvom u liječenju ONČ. Kad je moguće, treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja zoledronatnom kiselinom dok se stanje ne popravi i pripadajući čimbenici rizika ublaže.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

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

Atipični prijelomi bedrene kosti

Uz terapiju bisfosfonatima prijavljeni su atipični suprohanterni i dijafizni prijelomi bedrene kosti, prvenstveno u bolesnika koji su dugotrajno bili liječeni zbog osteoporoze. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu nastati bilo gdje duž bedrene kosti, od mjesta neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarne zone. Prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume, pri čemu neki bolesnici osjete bol u bedru ili preponama, a na radiološkim slikama često su prisutni znakovi stresnog prijeloma tjednima ili mjesecima prije nego što nastane potpuni prijelom bedrene kosti. Budući da su prijelomi često obostrani, u bolesnika liječenih bisfosfonatima s dijafiznim prijelomom bedrene kosti potrebno je pregledati bedrenu kost na suprotnoj strani. Prijavljeno je i slabo cijeljenje takvih prijeloma. Ovisno o nalazu pregleda bolesnika u kojih postoji sumnja na atipični prijelom bedrene kosti potrebno je razmotriti i prekid terapije bisfosfonatima na temelju procjene omjera koristi i rizika liječenja u pojedinog bolesnika.

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

Reakcije akutne faze

Reakcije akutne faze (engl. *acute phase reactions*, APR) ili simptomi nakon doziranja kao što su vrućica, mialgija, simptomi nalik gripi, artralgija i glavobolja bili su zapaženi, od kojih se većina pojavila unutar tri dana nakon primjene lijeka Zoledronatna kiselina Hospira.

APRs mogu ponekad biti ozbiljne ili produljenog trajanja. Incidencija simptoma nakon doziranja može se smanjiti primjenom paracetamola ili ibuprofena ubrzo nakon primjene Zoledronatne kiseline Hospira. Također je preporučljivo odgoditi liječenje ako je bolesnik klinički nestabilan zbog akutnog medicinskog stanja i ako bi APR mogla biti problematična (vidjeti dio 4.8).

Općenito

Ostali lijekovi koji sadrže zoledronatnu kiselinu kao djelatnu tvar dostupni su za onkološke indikacije. Bolesnici koji se liječe Zoledronatnom kiselinom Hospira ne smiju se liječiti sličnim lijekovima ili drugim bisfosfonatima istodobno, budući da kombinirani učinci tih lijekova nisu poznati.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Zoledronatna kiselina se ne metabolizira sistemski niti utječe na ljudski citokrom enzim P450 *in vitro* (vidjeti dio 5.2). Zoledronatna kiselina se ne veže u nekoj zamjetnoj mjeri za proteine plazme (približno 43-55% vezanja), stoga nisu vjerojatne interakcije zbog preraspodjele lijeka koji se veže za proteine u znatnoj mjeri.

Zoledronatna kiselina se eliminira izlučivanjem putem bubrega. Potreban je oprez kada se zoledronatna kiselina primjenjuje zajedno s lijekovima koji mogu značajno utjecati na funkciju bubrega (npr. aminoglikozidi ili diuretici koji mogu uzrokovati dehidraciju) (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s oštećenjem bubrega, sistemska izloženost lijekovima koji se prvenstveno izlučuju putem bubrega, može se povećati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Zoledronatna kiselina se ne preporučuje ženama u reproduktivnoj dobi.

Trudnoća

Zoledronatna kiselina Hospira je kontraindicirana za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.3). Nema odgovarajućih podataka o primjeni zoledronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja utjecaja zoledronatne kiseline na reproduktivnost životinja pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost uključujući malformacije (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Dojenje

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

Plodnost

Moguće nuspojave zoledronatne kiseline na plodnost ispitane su na roditeljskoj i F1 generaciji štakora. Rezultati su pokazali pojačane farmakološke učinke za koje se smatra da su povezani s inhibicijom metabolizma kalcija u kostima koju ta tvar izaziva s posljedičnom hipokalcemijom u vrijeme parturicije, što je učinak svojstven skupini bisfosfonata, s distocijom i ranim prekidom ispitivanja. Stoga se na temelju ovih rezultata ne može utvrditi konačan učinak zoledronatne kiseline na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nuspojava kao što je omaglica može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan postotak bolesnika koji su imali nuspojave nakon prve, druge i treće infuzije iznosio je 44,7%, 16,7% i 10,2%. Incidencija pojedinih nuspojava nakon prve infuzije bila je: pireksija (17,1%), mialgija

(7,8%), bolest nalik gripi (6,7%), artralgiya (4,8%) i glavobolja (5,1%), vidjeti "reakcije akutne faze" u nastavku.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u tablici 1 su navedene prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i i učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1

<i>Infekcije i infestacije</i>	manje često	influenca, nazofaringitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	manje često	anemija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	nepoznato**	reakcija preosjetljivosti, uključujući rijetke slučajeve bronhospazam, urtikarije, angioedem i vrlo rijetko anafilaktičku reakciju/šok
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	često	hipokalcemija*
	manje često	smanjeni apetit
	rijetko	hipofosfatemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	manje često	nesanica
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	često	glavobolja, omaglica
	manje često	letargija, parestezija, somnolencija, tremor, sinkopa, poremećaj okusa
<i>Poremećaji oka</i>	često	hiperemija oka
	manje često	konjunktivitis, bol u oku
	vrlo rijetko	uveitis, episkleritis, iritis
	nepoznato**	skleritis i paroftalmija
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	manje često	vertoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	često	fibrilacija atriya
	manje često	palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	manje često	hipertenzija, naleti crvenila
	nepoznato**	hipotenzija (neki od bolesnika imali su podležeće faktore rizika)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	manje često	kašalj, dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	često	mučnina, povraćanje, proljev
	manje često	dispepsija, bol u gornjem abdomenu, bol u abdomenu, bolest gastroezofagealnog refluksa, konstipacija, suhoća usta, ezofagitis, zubobolja, gastritis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	manje često	osip, hiperhidroza, pruritus, eritem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	često	bolovi u mišićima, zglobovima, kostima, bol u kralježnici, bol u ekstremitetima
	manje često	bol u vratu, mišićno-koštana ukočenost, oticanje zgloba, spazam mišića, mišićno-koštana bol u prsima, mišićno-koštana bol, ukočenost zgloba, artritis, slabost mišića
	rijetko	atipični dijafizni prijelomi i suptrahanterni prijelomi† (nuspojava bisfosfonata)
	vrlo rijetko	osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)
	nepoznato**	osteonekroza čeljusti (vidjeti dijelove 4.4 i

		4.8 učinci skupine)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	povišeni kreatinin u krvi, polakisurija, proteinurija
	nepoznato**	oštećenje bubrega. Prijavljeni su rijetki slučajevi zatajenja bubrega koji iziskuju dijalizu i rijetki slučajevi sa smrtnim ishodom u bolesnika s postojećom disfunkcijom bubrega ili drugim faktorima rizika kao što su: poodmakla dob, istodobna primjena nefrotoksičnih lijekova, istodobna primjena diuretske terapije ili dehidracija u razdoblju nakon infuzije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 učinci skupine).
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija
	često	bolest nalik gripi, zimica, umor, astenija, bol, malaksalost, reakcije na mjestu primjene
	manje često	periferni edem, žeđ, reakcija akutne faze, bol u prsima koja nije vezana uz srce
	nepoznato**	dehidracija dodatno uz reakcije akutne faze (simptomi nakon doziranja kao što su vrućica, povraćanje i proljev)
Pretrage	često	povišeni C-reaktivni protein
	manje često	sniženi kalcij u krvi
<p># Opaženo u bolesnika koji istodobno uzimaju glukokortikosteroide. * Često samo u Pagetovoj bolesti. **Temeljeno na izvješćima poslije stavljanja lijeka u promet. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka. † Primijećeno nakon stavljanja lijeka u promet.</p>		

Opis odabranih nuspojava

Fibrilacija atriya

U HORIZON-Pivotal Fracture Trial [PFT] ispitivanju (vidjeti dio 5.1) ukupna incidencija atrijske fibrilacije iznosila je 2,5% (96 od 3862) i 1,9% (75 od 3852) u bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu, odnosno placebo. Stopa ozbiljnih štetnih događaja fibrilacije atriya bila je veća u bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu (1,3%) (51 od 3862), naspram bolesnika koji su primali placebo (0,6%) (22 od 3852). Nije poznat mehanizam u pozadini povećane incidencije fibrilacije atriya. U ispitivanjima osteoporoze (PFT, HORIZON-Recurrent Fracture Trial [RFT]) objedinjena incidencija fibrilacije atriya bila je usporediva kod zoledronatne kiseline (2,6%) i placeba (2, 1%). Objedinjena incidencija ozbiljnih štetnih događaja fibrilacije atriya bila je 1,3% za zoledronatnu kiselinu i 0,8% za placebo.

Učinci skupine

Oštećenje bubrega

Zoledronatna kiselina je bila povezana s oštećenjem bubrega koje se očitovalo kao slabljenje bubrežne funkcije (npr. povišeni kreatinin u serumu) i u rijetkim slučajevima kao akutno zatajenje bubrega. Oštećenje bubrega je opaženo nakon primjene zoledronatne kiseline, osobito u bolesnika s prijašnjom disfunkcijom bubrega ili dodatnim faktorima rizika (npr. poodmakla dob, onkološki bolesnici na kemoterapiji, istodobna primjena nefrotoksičnih lijekova, istodobna diuretska terapija, teška dehidracija), od kojih je većina primala dozu od 4 mg svaka 3-4 tjedna, no opaženo je i u bolesnika nakon jednokratne primjene.

U kliničkim ispitivanjima osteoporoze, promjena klirensa kreatinina (mjenog godišnje prije doziranja) i incidencija zatajenja i oštećenja bubrega bile su usporedive u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom i skupini koja je primala placebo tijekom tri godine. Opaženo je prolazno povećanje kreatinina u serumu unutar 10 dana u 1,8% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom naspram 0,8% bolesnika koji su primali placebo.

Hipokalcemija

Otpriblike 0,2% bolesnika u kliničkom ispitivanju osteoporoze imalo je značajan pad razine kalcija u serumu (manje od 1,87 mmol/l) nakon primjene zoledronatne kiseline. Nisu opaženi simptomatski slučajevi hipokalcemije.

U kliničkim ispitivanjima Pagetove bolesti opažena je simptomatska hipokalcemija u otprilike 1% bolesnika, od koje su se svi oporavili.

Na temelju laboratorijske procjene, prolazne asimptomatske razine kalcija ispod normalnog referentnog raspona (manje od 2,10 mmol/l) javile su se u 2,3% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u velikom kliničkom ispitivanju, naspram 21% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u kliničkim ispitivanjima Pagetove bolesti. Učestalost hipokalcemije bila je znatno niža nakon narednih infuzija.

Svi su bolesnici primili odgovarajuće nadomjestke vitamina D i kalcija u ispitivanju osteoporoze u postmenopauzi, prevenciji kliničkih prijeloma nakon ispitivanja prijeloma kuka te ispitivanjima Pagetove bolesti (vidjeti također dio 4.2). U ispitivanju prevencije kliničkih prijeloma nakon nedavnog prijeloma kuka, razine vitamina D nisu se rutinski mjerile, ali je većina bolesnika primila dodatnu dozu vitamina D prije primjene zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.2).

Lokalne reakcije

U velikom kliničkom ispitivanju prijavljene su lokalne reakcije na mjestu primjene infuzije (0,7%), kao što su crvenilo, oticanje i/ili bol, nakon primjene zoledronatne kiseline.

Osteonekroza čeljusti

Slučajevi osteonekroze čeljusti su prijavljeni, uglavnom u onkoloških bolesnika liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je zoledronatna kiselina (vidjeti dio 4.4). U velikom kliničkom ispitivanju na 7736 bolesnika, osteonekroza čeljusti je prijavljena u jednog bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom i jednog bolesnika koji je primao placebo. Slučajevi ONČ zabilježeni su nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su se liječili zoledronatnom kiselinom.

Reakcije akutne faze

Ukupan postotak bolesnika koji su prijavili reakcije akutne faze ili simptome nakon doziranja (uključujući ozbiljne slučajeve) nakon primjene zoledronatne kiseline je kako slijedi (učestalosti potječu iz ispitivanja liječenja postmenopauzalne osteoporoze): vrućica (18,1%), mialgija (9,4%), simptomi nalik gripi (7,8%), artralgijska (6,8%) i glavobolja (6,5%), od kojih se većina pojavila unutar prva 3 dana nakon primjene zoledronatne kiseline. Ti simptomi su većinom bili blage do umjerene prirode, a povukli su se unutar 3 dana od pojave. Incidencija tih simptoma smanjila se sa sljedećim godišnjim dozama zoledronatne kiseline. Postotak bolesnika koji su imali nuspojave bio je niži u manjem ispitivanju (19,5%, 10,4%, 10,7% nakon prve, druge, odnosno treće infuzije) kada je bila korištena profilaksa protiv nuspojave (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**

4.9 Predoziranje

Kliničko iskustvo s akutnim predoziranjem je ograničeno. Bolesnike koji su primili više doze od preporučenih treba pažljivo pratiti. U slučaju da predoziranje dovodi do klinički značajne hipokalcemije, suprotni učinak se može postići nadomještanjem oralnog kalcija i/ili intravenskom infuzijom kalcijeveog glukonata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci:

Selektivno djelovanje bisfosfonata na kost temelji se njihovom visokom afinitetu za mineraliziranu kost.

Glavni molekularni cilj zoledronatne kiseline u osteoklastu je enzim farnezil pirofosfat sintaza. Dugo trajanje djelovanja zoledronatne kiseline pripisuje se njenom visokom afinitetu vezanja na aktivno mjesto farnezil pirofosfat (FPP) sintaze i njenom snažnom afinitetu vezanja na mineral kosti.

Liječenje zoledronatnom kiselinom dovelo je do brzog smanjenja stope pregradnje kosti s povišenih razina u postmenopauzi, pri čemu je najniža vrijednost markera resorpcije opažena 7. dana, a markera stvaranja kosti u 12. tjednu. Nakon toga su se koštani markeri stabilizirali unutar premenopauzalnog raspona. Nije opaženo progresivno smanjenje markera koštane pregradnje s ponovljenim godišnjim doziranjem.

Klinička djelotvornost u liječenju Pagetove bolesti kosti

Zoledronatna kiselina je ispitivana u bolesnika oba spola koji su bili stariji od 30 godina i u kojih je radiološki potvrđena primarno blaga do umjerena Pagetova bolest kosti (u vrijeme ulaska u kliničko ispitivanje medijan razine alkalne fosfataze u serumu bio je 2,6 - 3,0 puta veći od gornje granice normalnog referentnog raspona specifičnog za tu dob).

Djelotvornost jedne infuzije 5 mg zoledronatne kiseline naspram dnevnih doza od 30 mg risedronata za 2 mjeseca bila je pokazana u dva 6-mjesečna usporedna ispitivanja. Nakon 6 mjeseci, zoledronatna kiselina je pokazala 96% (169/176) i 89% (156/176) odgovor i normalizaciju razina alkalne fosfataze u serumu naspram 74% (127/171) i 58% (99/171) za risedronat (sve $p < 0,001$).

Kada su rezultati bili objedinjeni, nakon 6 mjeseci opaženo je slično sniženje u težini boli i zbrojeva interferencije boli u odnosu na početne vrijednosti za zoledronatnu kiselinu i risedronat.

Bolesnici koji su na kraju šestomjesečnog osnovnog kliničkog ispitivanja bili klasificirani kao osobe koje pokazuju terapijski odgovor bili su prikladni za uključivanje u produljeni period praćenja. Od 153 bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom i 115 bolesnika liječenih risedronatom, koji su ušli u produljenu studiju praćenja, nakon srednjeg trajanja praćenja od 3,8 godina, računato od vremena doziranja, stopa bolesnika koji su završili produljeni period praćenja zbog potrebe za ponovnim

liječenjem (klinička procjena) bila je veća za risedronat (48 bolesnika ili 41,7%) naspram zoledronatne kiseline (11 bolesnika ili 7,2%). Srednje vrijeme od završetka produljenog perioda praćenja od početne doze, zbog potrebe za ponovnim liječenjem Pagetove bolesti, bilo je dulje za zoledronatnu kiselinu (7,7 godina) nego za risedronat (5,1 godina).

Šest bolesnika koji su postigli terapijski odgovor 6 mjeseci nakon liječenja zoledronatnom kiselinom, a koji su kasnije doživjeli relaps bolesti tijekom produljenog perioda praćenja, ponovno su liječeni zoledronatnom kiselinom, a srednje vrijeme od početnog liječenja do ponovnog liječenja bilo je 6,5 godina. Pet od 6 bolesnika imalo je razinu alkalne fosfataze u serumu unutar normalnih granica nakon 6 mjeseci (posljednji period praćenja).

Histologija kosti procijenjena je u 7 bolesnika s Pagetovom bolešću 6 mjeseci nakon liječenja s 5 mg zoledronatne kiseline. Rezultati biopsije kosti pokazali su kost normalne kvalitete bez dokaza oštećenog remodeliranja kosti kao i bez dokaza defekata mineralizacije. Ti su rezultati bili u skladu s dokazom biokemijskih markera za normalizacije koštane pregradnje.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do 17 godina liječenih glukokortikoidima koji su imali smanjenu mineralnu gustoću kosti (BMD Z-vrijednost lumbalne kralježnice $-0,5$ ili manja) i prijelom zbog manje traume/krhkosti. Populacija bolesnika randomizirana u ovom ispitivanju (populacija planirana za liječenje (engl. *intent-to-treat population*, ITT populacija)) uključivala je bolesnike s nekoliko podtipova reumatskih stanja, upalnom bolešću crijeva ili Duchenneovom mišićnom distrofijom. Planirano je da se u ispitivanje uključe 92 bolesnika, međutim, uključeno je samo 34 bolesnika koji su randomizirani na primanje ili intravenske infuzije zoledronatne kiseline u dozi od 0,05 mg/kg dvaput godišnje (maksimalno 5 mg) ili placebo tijekom razdoblja od godine dana. Svi bolesnici su trebali primiti osnovnu terapiju vitamina D i kalcija.

Infuzija zoledronatne kiseline rezultirala je povišenjem razlike srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za BMD Z-vrijednost u 12. mjesecu za 0,41 u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s placebom (95% CI: 0,02, 0,81; 18 odnosno 16 bolesnika). Nakon 6 mjeseci liječenja nije bio vidljiv učinak na BMD Z-vrijednost. U 12. mjesecu uočeno je statistički značajno ($p < 0,05$) smanjenje tri markera koštane pregradnje (PINP, BSAP, NTX) u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Nisu zapažene statistički značajne razlike u ukupnom mineralnom sadržaju kostiju u tijelu između bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom i placebom u 6. ili 12. mjesecu. Nema jasnih dokaza koji bi potvrdili vezu između promjena u BMD-u i prevencije prijeloma u djece kojima raste skelet.

U skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu nisu zapaženi novi vertebralni prijelomi, dok su u skupini koja je primala placebo zabilježena dva nova prijeloma.

Najčešće prijavljene nuspojave nakon infuzije zoledronatne kiseline bile su artralgijska (28%), pireksija (22%), povraćanje (22%), glavobolja (22%), mučnina (17%), mijalgija (17%), bol (17%), proljev (11%) i hipokalcemija (11%).

Više je bolesnika prijavilo ozbiljne nuspojave u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu nego u skupini koja je primala placebo (5 [27,8%] bolesnika naspram 1 [6,3%] bolesnika).

U 12 mjesečnom otvorenom produžetku gore spomenutog osnovnog kliničkog ispitivanja nisu zapaženi novi klinički prijelomi. Međutim, 2 bolesnika, jedan u svakoj od skupina liječenih u osnovnom kliničkom ispitivanju (skupina liječena zoledronatnom kiselinom: 1/9; 11,1% i skupina koja je primala placebo: 1/14; 7,1%), imala su nove morfometrijske vertebralne prijelome. Nije bilo novih sigurnosnih nalaza.

Dugoročni podaci vezani uz sigurnost lijeka u ovoj populaciji ne mogu se ustanoviti iz ovih ispitivanja.

Europska agencija za lijekove ukinula je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži zoledronatnu kiselinu u svim podskupinama pedijatrijske populacije u Pagetovoj bolesti kosti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jednokratnim i višekratnim 5-minutnim i 15-minutnim infuzijama 2, 4, 8 i 16 mg zoledronatne kiseline u 64 bolesnika dobiveni su sljedeći farmakokinetički podaci za koje se utvrdilo da ne ovise o dozi.

Distribucija

Nakon uvođenja infuzije zoledronatne kiseline, koncentracije djelatne tvari u plazmi brzo su se povećavale, pri čemu su vršnu vrijednost postigle na kraju perioda infuzije, nakon čega je slijedio brzi pad na < 10% vršne vrijednosti nakon 4 sata, zatim na < 1% vršne vrijednosti nakon 24 sata, s produljenim periodom vrlo niskih koncentracija koje nisu prelazile 0,1% vršnih razina.

Eliminacija

Intravenski primijenjena zoledronatna kiselina eliminira se trofaznim procesom: brzi dvofazni nestanak iz sistemske cirkulacije, uz poluvijek $t_{1/2\alpha}$ od 0,24 i $t_{1/2\beta}$ od 1,87 sati, nakon čega slijedi dugačka faza eliminacije s terminalnim poluvijekom eliminacije $t_{1/2\gamma}$ od 146 sati. Nakon primjene višestrukih doza svakih 28 dana nije došlo do akumulacije djelatne tvari u plazmi. Rane faze dispozicije (α i β , s $t_{1/2}$ vrijednostima navedenim gore) vjerojatno predstavljaju brzu apsorpciju u kost i izlučivanje putem bubrega.

Zoledronatna kiselina se ne metabolizira te se izlučuje u nepromijenjenom obliku preko bubrega. Tijekom prvih 24 sata, $39 \pm 16\%$ primijenjene doze izlučuje se mokraćom, dok se ostatak uglavnom veže na koštano tkivo. Ova pohrana u kost je zajednička za sve bisfosfonate i vjerojatno je posljedica analogne strukture s pirofosfatom. Kao i s drugim bisfosfonatima, vrijeme zadržavanja zoledronatne kiseline u kostima je vrlo dugo. Iz koštanog se tkiva oslobađa vrlo sporo u sistemske cirkulaciju te se eliminira preko bubrega. Ukupan tjelesni klirens je $5,04 \pm 2,5$ l/h, neovisno o dozi te na njega ne utječe spol, dob, rasa ili tjelesna težina. Pokazalo se da inter- i intra-individualno variranje u klirensu zoledronatne kiseline iz plazme je 36%, odnosno 34%. Produljenje trajanja infuzije s 5 na 15 minuta rezultiralo je 30%-tnim smanjenjem koncentracije zoledronatne kiseline na kraju infuzije, no nije imalo učinka na područje ispod krivulje ovisnosti koncentracije u plazmi naspram tijeka vremena.

Odnos farmakokinetika/farmakodinamika

Specifična ispitivanja interakcija između lijekova nisu provedena sa zoledronatnom kiselinom. Budući da se zoledronatna kiselina ne metabolizira u ljudi, a da je utvrđeno da ima malu ili nikakvu sposobnost da, djelujući direktno i/ili kao ireverzibilni inhibitor ovisan o metabolizmu, inhibira P450 enzime, nije vjerojatno da će zoledronatna kiselina smanjiti metabolički klirens tvari koje se metaboliziraju preko enzimskog sustava citokroma P450. Zoledronatna kiselina se ne veže u velikoj mjeri na proteine plazme (veže se oko 43-55%), a vezanje ne ovisi o koncentraciji. Zbog toga, interakcije nastale istiskivanjem lijekova, koji su u velikoj mjeri vezani na proteine, nisu vjerojatne.

Posebne populacije (vidjeti dio 4.2)

Oštećenje bubrega

Bubrežni klirens zoledronatne kiseline uspoređen je s klirensom kreatinina, s time da je bubrežni klirens predstavljao $75 \pm 33\%$ klirensa kreatinina što je pokazalo srednju vrijednost od 84 ± 29 ml/min (raspon od 22 do 143 ml/min) u 64 ispitivana bolesnika. Mala opažena povećanja AUC_(0-24hr) vrijednosti za oko 30% do 40% u slučaju blagog do umjerenog oštećenja bubrega naspram bolesnika s normalnom funkcijom bubrega te pomanjkanje akumulacije lijeka pri višekratnim dozama

bez obzira na bubrežnu funkciju, navode na zaključak da nije potrebno prilagođavati dozu zoledronatne kiseline u slučaju blagog ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) i umjerenog oštećenja bubrega s klirensom kreatinina do 35 ml/min. Primjena zoledronatne kiseline u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 35 ml/min), kontraindicirana je zbog povećanog rizika od zatajenja bubrega u toj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

U miševa je najviša neletalna pojedinačna intravenska doza bila 10 mg/kg tjelesne težine, a u štakora 0,6 mg/kg. U ispitivanjima pojedinačne doze infuzijom u pasa, doza od 1,0 mg/kg (šesterostruko viša od preporučene terapijske izloženosti za ljude bazirano na AUC-u) primijenjena u trajanju od 15 minuta bila je dobro podnesena, bez učinaka na bubrege.

Subkronična i kronična toksičnost

U ispitivanjima s intravenskom infuzijom, bubrežna podnošljivost zoledronatne kiseline utvrđena je u štakora kada su dobivali 0,6 mg/kg u obliku 15-minutne infuzije u intervalima od 3 dana, ukupno šest puta (čime se dobila kumulativna doza koja je odgovarala AUC razinama koje su bile otprilike 6 puta veće od terapijske izloženosti za ljude), dok su psi dobro podnosili pet 15-minutnih infuzija u dozi od 0,25 mg/kg primijenjenih u intervalima od 2-3 tjedna (kumulativna doza je odgovarala 7 puta većoj terapijskoj izloženosti za ljude). U ispitivanjima s intravenskom bolus injekcijom, doze koje su se dobro podnosile su se smanjivale s povećanjem trajanja ispitivanja: dozu od 0,2 i 0,02 mg/kg dnevno dobro su podnosili štakori, odnosno psi tijekom 4 tjedna, no nakon 52 tjedna primjene štakori su podnosili dozu od samo 0,01 mg/kg, a psi od samo 0,005 mg/kg.

Dugotrajna ponovljena primjena pri kumulativnim izloženostima koje su dovoljno prekoračivale najvišu planiranu izloženost u ljudi, izazvala je toksikološke učinke na druge organe, uključujući gastrointestinalni trakt i jetru, kao i na mjestu intravenske primjene. Klinički značaj tih nalaza je nepoznat. Najčešći nalaz u ispitivanjima s ponovljenim dozama sastojao se od povećanog primarnog spongioznog tkiva u metafizama dugih kostiju kod životinja u razvoju pri gotovo svim dozama, nalaz koji je odražavao farmakološko antiresorpcijsko djelovanje tvari.

Reproduktivna toksičnost

Teratološka ispitivanja provedena su na dvije vrste, i to u obje supkutanom primjenom. Teratogenost je opažena u štakora pri dozama $\geq 0,2$ mg/kg, a izražavala se vanjskim i visceralnim malformacijama te malformacijama skeleta. Uz najnižu dozu (0,01 mg/kg tjelesne težine) koja je ispitivana u štakora opažena je distocija. U kunića nisu opaženi teratološki ili embrio/fetalni učinci, iako je toksičnost za majku bila izrazita pri dozi od 0,1 mg/kg zbog smanjenih razina kalcija u serumu.

Mutagenost i kancerogeni potencijal

Zoledronatna kiselina se u provedenim ispitivanjima mutagenosti nije pokazala mutagenom, dok ispitivanje kancerogenosti nije dalo nikakav dokaz kancerogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol

natrijev citrat

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije doći u kontakt s otopinama koje sadrže kalcij. Zoledronatna kiselina Hospira se ne smije miješati niti davati intravenski s bilo kojim drugim lijekom.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena vrećica: 2 godine

Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C-8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polipropilenska vrećica od 100 ml s polipropilenskim zatvaračem s pričvršćenim poklopcem, s poliesterskim/polipropilenskim omotom.

Veličina pakiranja

Zoledronatna kiselina Hospira dolazi u pakiranjima koja sadrže jednu vrećicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu.

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

Ako se čuvala u hladnjaku, otopinu prije primjene treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu. Tijekom pripreme infuzije moraju se koristiti aseptičke tehnike.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/12/800/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studeni 2012
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. kolovoza 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizicima (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati uvođenje kartice-podsjetnika za bolesnika u svezi osteonekroze čeljusti.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 1 BOČICU KAO JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, natrijev citrat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju
4 mg/5 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za primjenu u venu.
Razrijediti prije primjene.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:
Stabilan 24 sata na 2°C – 8°C nakon razrjeđivanja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/5 ml sterilni koncentrat
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Razrijediti prije primjene.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 1 VREĆICU KAO JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/100 ml otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, natrijev citrat, vodu za injekcije i natrijev klorid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za infuziju
4 mg/100 ml (pojavljuje se u krugu)
1 intravenska vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za primjenu u venu.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/12/800/003

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/100 ml (*pojavljuje se u krugu*) otopina za infuziju
zoledronatna kiselina
primjena u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI; VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

(Uključeno u tekst u dijelu 1)

6. DRUGO

Pfizer Europe MA EEIG

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 1 VREĆICU KAO JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Hospira 5 mg/100 ml otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica od 100 ml sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za infuziju
1 intravenska vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za primjenu u venu.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:
Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C – 8°C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

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

EU/1/12/800/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zoledronatna kiselina Hospira 5 mg/100 ml (*pojavljuje se u krugu*) otopina za infuziju
zoledronatna kiselina
primjena u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

(Uključeno u tekst u dijelu 1)

6. DRUGO

Pfizer Europe MA EEIG

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju zoledronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zoledronatna kiselina Hospira i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira
3. Kako primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zoledronatna kiselina Hospira i za što se koristi

Djelatna tvar u Zoledronatnoj kiselini Hospira je zoledronatna kiselina koja pripada skupini tvari koje se zovu bisfosfonati. Zoledronatna kiselina djeluje tako da se spaja na kost i usporava brzinu pregradnje kosti. Koristi se za:

- **sprječavanje koštanih komplikacija**, npr. prijeloma, u odraslih bolesnika s koštanim metastazama (širenje raka iz primarnog mjesta u kosti).
- **smanjenje količine kalcija** u krvi u odraslih bolesnika kad je količina kalcija prevelika zbog prisutnosti tumora. Tumori mogu ubrzati normalnu pregradnju kosti, zbog čega se kalcij pojačano otpušta iz kostiju. To se stanje zove hiperkalcemija izazvana tumorom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira

Pažljivo slijedite sve upute koje ste dobili od liječnika.

Prije nego što počnete liječenje Zoledronatnom kiselinom Hospira, liječnik će Vam napraviti krvne pretrage i u redovitim vremenskim razmacima provjeravati Vaš odgovor na liječenje.

Nemojte primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira:

- ako dojite
- ako ste alergični na zoledronatnu kiselinu, drugi bisfosfonat (skupina tvari kojoj pripada Zoledronatna kiselina Hospira) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego Vam primijene Zoledronatnu kiselinu Hospira:

- ako imate ili ste imali **tegobe s bubrezima**.
- ako imate ili ste imali **bol, oticanje ili utrnulost** čeljusti, težinu u čeljusti ili klimanje zuba. Vaš liječnik može preporučiti pregled kod zubara prije nego počnete liječenje Zoledronatnom kiselinom Hospira
- ako se **liječite kod zubara** ili trebate ići na zubarski kirurški zahvat, obavijestite svog zubara da se liječite Zoledronatnom kiselinom Hospira i obavijestite svog liječnika o Vašem liječenju kod zubara.

Za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira, morate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i obavljati rutinske preglede kod zubara.

Odmah se obratite se svom liječniku i zubaru ako imate bilo koji problem s Vašim ustima ili zubima kao što su klimavi zubi, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi stanja koje se zove osteonekroza čeljusti.

Bolesnici u kojih je u tijeku kemoterapija i/ili radioterapija, koji uzimaju steroide, koji idu na kirurški zahvat zuba, koji ne obavljaju rutinske preglede kod zubara, koji imaju bolest desni, koji su pušači, ili koji su se prije liječili bisfosfonatima (u svrhu liječenja ili prevencije poremećaja kostiju) mogu imati veći rizik razvoja osteonekroze čeljusti.

U bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom prijavljeni su slučajevi snižene razine kalcija u krvi (hipokalcemija) koji ponekad mogu dovesti do grčenja mišića, suhe kože i osjećaja pečenja. Nepravilan rad srca (srčana aritmija), napadaji, grčevi i trzanje mišića (tetanija) prijavljeni su kao posljedica teške hipokalcemije. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti po život opasna. Ako se bilo što od navednog odnosi na Vas, odmah se obratite liječniku. Ako već imate hipokalcemiju, ona se mora korigirati prije uvođenja prve doze Zoledronatne kiseline Hospira. Dobit ćete odgovarajuće nadomjestke kalcija i vitamina D.

Bolesnici u dobi od 65 ili više godina

Zoledronatna kiselina Hospira može se davati osobama u dobi od 65 ili više godina. Nema dokaza koji bi ukazivali na potrebu dodatnih mjera opreza.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena Zoledronatne kiseline Hospira u adolescenata i djece mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zoledronatna kiselina Hospira

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da obavijestite liječnika ako uzimate:

- aminoglikozide (lijekovi za liječenje teških infekcija), kalcitonin (vrsta lijeka za liječenje postmenopauzalne osteoporoze i hiperkalcemije), diuretike Henleove petlje (vrsta lijekova za liječenje visokog krvnog tlaka ili edema) ili druge lijekove koji snižavaju razinu kalcija, budući da kombinacija tih lijekova s bisfosfonatima može dovesti do preniskih razina kalcija u krvi.
- talidomid (lijek za liječenje određenih vrsta raka krvi koji zahvaća kost) ili neke druge lijekove koji mogu oštetiti bubrege.
- druge lijekove koji također sadrže zoledronatnu kiselinu i koriste se za liječenje osteoporoze i drugih bolesti kostiju koje nisu uzrokovane rakom ili bilo koji drugi bisfosfonat, budući da kombinirani učinci ovih lijekova kad se uzimaju zajedno sa Zoledronatnom kiselinom Hospira nisu poznati.
- antiangiogene lijekove (primjenjuju se za liječenje raka), budući da je kombinacija ovih lijekova sa Zoledronatnom kiselinom Hospira povezana s povećanim rizikom osteonekroze čeljusti.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, ne smije Vam se dati Zoledronatna kiselina Hospira. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dobivati Zoledronatnu kiselinu Hospira ako dojite.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

U vrlo rijetkim slučajevima su uz primjenu Zoledronatne kiseline Hospira nastupile omamljenost i pospanost. Stoga morate biti oprezni dok upravljate vozilima, radite sa strojevima ili obavljate druge zadatke koji zahtijevaju Vašu punu pozornost.

Zoledronatna kiselina Hospira sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozinoj jedinici tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira

- Zoledronatnu kiselinu Hospira smiju davati samo zdravstveni radnici iskusni u primjeni bisfosfonata intravenskim putem, tj. u venu (također poznato i kao i.v. primjena).
- Liječnik će Vam savjetovati da prije svakog liječenja popijete dovoljnu količinu vode kako bi se spriječila dehidracija.
- Pažljivo slijedite sve druge upute koje su Vam dali liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.

Koliko se Zoledronatne kiseline Hospira primjenjuje

- Obično se daje jednokratna doza od 4 mg.
- Ako imate tegobe s bubrežima, liječnik će Vam primijeniti nižu dozu, ovisno o težini bubrežnih tegoba.

Koliko se često daje Zoledronatna kiselina Hospira

- Ako se liječite radi sprječavanja koštanih komplikacija izazvanih metastazama, dobivat ćete jednu infuziju Zoledronatne kiseline Hospira svaka tri do četiri tjedna.
- Ako se liječite radi snižavanja količine kalcija u krvi, obično ćete dobiti samo jednu infuziju Zoledronatne kiseline Hospira.

Kako se daje Zoledronatna kiselina Hospira

- Zoledronatna kiselina Hospira daje se u venu kao infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta i mora se primijeniti kao jednokratna intravenska otopina kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Bolesnicima čije razine kalcija u krvi nisu previsoke također će biti propisani nadomjesci kalcija i vitamina D koje moraju uzimati svaki dan.

Ako primite više Zoledronatne kiseline Hospira nego što ste trebali

Ako je doza koju ste primili viša od preporučene, morate biti pod pomnim liječničkim nadzorom zato što se može razviti poremećaj elektrolita u serumu (npr. neuobičajene razine kalcija, fosfora i magnezija) i/ili promjenu funkcije bubrega, uključujući teško oštećenje bubrega. Ako Vam razina kalcija padne na prenisku vrijednost, možda ćete infuzijom primiti nadomjestak kalcija.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Najčešće nuspojave obično su blage i vjerojatno će nestati nakon kratkog vremena.

Odmah obavijestite svog liječnika o svakoj od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- teško oštećenje bubrega (obično će ga utvrditi liječnik pomoću određenih specifičnih krvnih pretraga).
- niska razina kalcija u krvi.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, oticanje ili ranice u ustima ili čeljusti koje ne cijele, iscjedak, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti, klimanje zuba. To mogu biti znakovi oštećenja čeljusne kosti (osteonekroza). Ako osjetite ove simptome za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira ili nakon prestanka liječenja, odmah obavijestite svog liječnika ili zubara.
- nepravilan srčani ritam (fibrilacija atrijska) opažen je u bolesnicima koje su primale zoledronatnu kiselinu zbog osteoporoze u postmenopauzi. Trenutno nije jasno uzrokuje li zoledronatna

kiselina taj nepravilan srčani ritam, no ako osjetite takve simptome nakon što ste primili zoledronatnu kiselinu, morate to prijaviti liječniku.

- teška alergijska reakcija: nedostatak zraka, oticanje koje uglavnom zahvaća lice i grlo.

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- kao posljedica niskih razina kalcija: nepravilni otkucaji srca (srčana aritmija zbog hipokalcemije).
- poremećaj rada bubrega koji se zove Fanconijev sindrom (kojeg inače može odrediti Vaš liječnik pomoću određenih testova urina).

Vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- kao posljedica niske razine kalcija: napadaji, utrnulost i tetanija (kao posljedica hipokalcemije)
- obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.
- uočeno je da se također vrlo rijetko pojavila i na drugim kostima osim čeljusti, naročito na kuku ili bedrima. Odmah obavijestite svog liječnika ako za vrijeme liječenja Zoledronatom kiselinom Hospira ili nakon prestanka liječenja dobijete simptome kao što su novonastali ili pogoršani bolovi ili ukočenost.

Obavijestite svog liječnika čim prije o svakoj sljedećoj nuspojavi:

Vrlo često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- niska razina fosfata u krvi.

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja i sindrom nalik gripu koji se sastoji od vrućice, umora, slabosti, omamljenosti, zimice i bolova u kostima, zglobovima i/ili mišićima; u većini slučajeva nije potrebno posebno liječenje, i simptomi nestaju nakon kratkog vremena (nekoliko sati ili dana)
- reakcije probavnog sustava, kao što su mučnina i povraćanje, kao i gubitak apetita
- konjunktivitis
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija).

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- reakcije preosjetljivosti
- nizak krvni tlak
- bol u prsnom košu
- kožne reakcije (crvenilo i oticanje) na mjestu primjene infuzije, osip, svrbež
- visok krvni tlak, nedostatak zraka, omaglica, tjeskoba, poremećaji spavanja, promjena osjeta okusa, drhtavica, trnci ili utrnulost dlanova ili stopala, proljev, zatvor, bol u trbuhu, suha usta
- nizak broj bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- niska razina magnezija i kalija u krvi; liječnik će pratiti ove elektrolite i poduzeti potrebne mjere
- povećanje tjelesne težine
- pojačano znojenje
- pospanost
- zamagljen vid, suženje oka, osjetljivost očiju na svjetlost
- iznenađan osjećaj hladnoće s nesvjesticom, posrtanjem ili kolapsom
- otežano disanje uz piskanje u plućima ili kašljanje.
- koprivnjača.

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- usporeni otkucaji srca
- smetenost
- rijetko može nastati neobičan prijelom bedrene kosti osobito u bolesnika koji se dugotrajno liječe zbog osteoporoze; osjetite li bol, slabost ili nelagodu u bedru, kuku ili preponama, odmah se javite liječniku, jer to mogu biti rani znakovi mogućeg prijeloma bedrene kosti.
- bolest intersticija pluća (upalna bolest tkiva oko zračnih mjehurića u plućima)

- simptomi nalik gripi, uključujući artritis i oticanje zglobova.
- bolno crvenilo i/ili oticanje oka.

Vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- nesvjestica zbog niskog krvnog tlaka
- jaki, ponekad onesposobljavajući bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra znaju kako ispravno čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira (vidjeti dio 6).

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zoledronatna kiselina Hospira sadrži

- Djelatna tvar Zoledronatne kiseline Hospira je zoledronatna kiselina. Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su: manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

Kako Zoledronatna kiselina Hospira izgleda i sadržaj pakiranja

Zoledronatna kiselina Hospira je tekući koncentrat (koji se naziva "koncentrat za otopinu za infuziju" ili "sterilni koncentrat") u bočici. Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline.

Svako pakiranje sadrži jednu bočicu s koncentratom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

UK(Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

INFORMACIJE NAMIJENJENE ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Kako pripremiti i primijeniti Zoledronatnu kiselinu Hospira

- Da bi pripremili otopinu za infuziju koja sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, dodatno razrijedite koncentrat Zoledronatne kiseline Hospira (5,0 ml) sa 100 ml otopine za infuziju koja ne sadrži kalcij niti druge dvovalentne katione. Ako je potrebna niža doza Zoledronatne kiseline Hospira, prvo izvucite odgovarajući volumen kako je navedeno niže i potom ga dodatno razrijedite sa 100 ml otopine za infuziju. Da biste izbjegli moguće inkompatibilnosti, otopina za infuziju koja se koristi za razrjeđenje mora biti otopina za injekciju natrijevog klorida od 0,9% w/v ili 5% w/v otopina glukoze.

Nemojte miješati koncentrat Zoledronatne kiseline Hospira s otopinama koje sadrže kalcij ili druge dvovalentne katione kao što je otopina Ringerovog laktata.

Upute za pripremu sniženih doza Zoledronatne kiseline Hospira:

Izvucite sljedeći odgovarajući volumen tekućeg koncentrata:

- 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
- Samo za jednokratnu primjenu. Svu neiskorištenu otopinu treba baciti. Smije se primijeniti samo bistra otopina koja ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Tijekom pripreme infuzije morate se pridržavati aseptičnih tehnika.
- S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena otopina za infuziju treba se odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C. Prije primjene, rashlađenu otopinu treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu.
- Otopina koja sadrži zoledronatnu kiselinu daje se kao jednokratna 15-minutna intravenska infuzija kroz zasebnu infuzijsku liniju. Prije i poslije primjene zoledronatne kiseline mora se provjeriti status hidracije bolesnika kako bi se osiguralo da su primjereno hidrirani.
- Ispitivanja s nekoliko vrsta infuzijskih linija napravljenih od polivinilklorida, polietilena i polipropilena pokazala su da nema inkompatibilnosti sa zoledronatnom kiselinom.
- Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti Zoledronatne kiseline Hospira s drugim tvarima za intravensku primjenu, Zoledronatna kiselina Hospira ne smije se miješati s drugim lijekovima/tvarima i uvijek se mora primjenjivati kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
- Neotvorena bočica ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Razrijeđena otopina za infuziju Zoledronatne kiseline Hospira mora se primijeniti odmah da bi se izbjeglo mikrobno zagađenje.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/100 ml otopina za infuziju zoledronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zoledronatna kiselina Hospira i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira
3. Kako primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zoledronatna kiselina Hospira i za što se koristi

Djelatna tvar u Zoledronatnoj kiselini Hospira je zoledronatna kiselina, koja pripada skupini tvari koje se zovu bisfosfonati. Zoledronatna kiselina djeluje tako što se spaja na kost i usporava brzinu pregradnje kosti. Koristi se za:

- **sprječavanje koštanih komplikacija**, npr. prijeloma, u odraslih bolesnika s koštanim metastazama (širenje raka iz primarnog mjesta u kosti).
- **smanjenje količine kalcija** u krvi u odraslih bolesnika kad je količina kalcija prevelika zbog prisutnosti tumora. Tumori mogu ubrzati normalnu pregradnju kosti, zbog čega se kalcij pojačano otpušta iz kostiju. To se stanje zove hiperkalcemija izazvana tumorom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira

Pažljivo slijedite sve upute koje ste dobili od liječnika.

Prije nego što počnete liječenje Zoledronatnom kiselinom Hospira, liječnik će Vam napraviti krvne pretrage i u redovitim vremenskim razmacima provjeravati Vaš odgovor na liječenje.

Nemojte primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira

- ako dojite
- ako ste alergični na zoledronatnu kiselinu, drugi bisfosfonat (skupina tvari kojoj pripada Zoledronatna kiselina Hospira) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego Vam primijene Zoledronatnu kiselinu Hospira:

- ako imate ili ste imali **tegobe s bubrezima**
- ako imate ili ste imali **bol, oticanje ili utrnulost** čeljusti, težinu u čeljusti ili klimanje zuba. Vaš liječnik može preporučiti pregled kod zubara prije nego počnete liječenje Zoledronatnom kiselinom Hospira.
- ako se liječite kod **zubara** ili trebate ići na zubarski kirurški zahvat, obavijestite svog zubara da se liječite Zoledronatnom kiselinom Hospira i obavijestite svog liječnika o Vašem liječenju kod zubara.

Za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira, morate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i obavljati rutinske preglede kod zubara.

Odmah se obratite svom liječniku i zubaru ako imate bilo koji problem s Vašim ustima ili zubima kao što su klimavi zubi, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi stanja koje se zove osteonekroza čeljusti.

Bolesnici kod kojih je u tijeku kemoterapija i/ili radioterapija, koji uzimaju steroide, koji idu na kirurški zahvat zuba, koji ne obavljaju rutinske preglede kod zubara, koji imaju bolest desni, koji su pušači, ili koji su se prije liječili bisfosfonatima (u svrhu liječenja ili prevencije poremećaja kostiju) mogu imati veći rizik razvoja osteonekroze čeljusti.

U bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom prijavljeni su slučajevi snižene razine kalcija u krvi (hipokalcemija) koji ponekad mogu dovesti do grčenja mišića, suhe kože i osjećaja pečenja. Nepravilan rad srca (srčana aritmija), napadaji, grčevi i trzanje mišića (tetanija) prijavljeni su kao posljedica teške hipokalcemije. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti po život opasna. Ako se bilo što od navednog odnosi na vas, odmah se obratite svom liječniku. Ako već imate hipokalcemiju, ona se mora korigirati prije uvođenja prve doze Zoledronatne kiseline Hospira. Dobiti ćete odgovarajuće nadomjestke kalcija i vitamina D.

Bolesnici u dobi od 65 ili više godina

Zoledronatna kiselina Hospira može se davati osobama u dobi od 65 ili više godina. Nema dokaza koji bi ukazivali na potrebu dodatnih mjera opreza.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena Zoledronatne kiseline Hospira u adolescenata i djece mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zoledronatna kiselina Hospira

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da obavijestite liječnika ako uzimate:

- aminoglikozide (lijekovi za liječenje teških infekcija), kalcitonin (vrsta lijeka za liječenje postmenopauzalne osteoporoze i hiperkalcemije), diuretike Henleove petlje (vrsta lijekova za liječenje visokog krvnog tlaka ili edema) ili druge lijekove koji snižuju razinu kalcija, budući da kombinacija tih lijekova s bisfosfonatima može dovesti do preniskih razina kalcija u krvi
- talidomid (lijek za liječenje određenih vrsta raka krvi koji zahvaća kost) ili neke druge lijekove koji mogu oštetiti bubrege
- druge lijekove koji također sadrže zoledronatnu kiselinu i koristi se za liječenje osteoporoze i drugih bolesti kostiju koje nisu uzrokovane rakom ili bilo koji drugi bisfosfonat, budući da kombinirani učinci ovih lijekova kad se uzimaju zajedno sa Zoledronatnom kiselinom Hospira nisu poznati
- antiangiogenim lijekovima (primjenjuju se za liječenje raka), budući da je kombinacija ovih lijekova sa Zoledronatnom kiselinom Hospira povezana s povećanim rizikom osteonekroze čeljusti (ONČ).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, ne smije Vam se dati Zoledronatna kiselina Hospira. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dobivati Zoledronatnu kiselinu Hospira ako dojite.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

U vrlo rijetkim slučajevima su uz primjenu Zoledronatne kiseline Hospira, nastupile omamljenost i pospanost. Stoga morate biti oprezni dok upravljate vozilima, radite sa strojevima ili obavljate druge zadatke koji zahtijevaju Vašu punu pozornost.

Zoledronatna kiselina Hospira sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 360 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj doznoj jedinici. To odgovara 18% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija hranom za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira

- Zoledronatnu kiselinu Hospira smije davati samo zdravstveni radnici iskusni u primjeni bisfosfonata intravenskim putem, tj. u venu (također poznato i kao i.v. primjena).
- Liječnik će Vam savjetovati da prije svakog liječenja popijete dovoljnu količinu vode kako bi se spriječila dehidracija.
- Pažljivo slijedite sve druge upute koje su Vam dali liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.

Koliko se Zoledronatne kiseline Hospira primjenjuje

- Obično se daje jednokratna doza od 4 mg.
- Ako imate tegobe s bubrežima, liječnik će Vam primijeniti nižu dozu ovisno o težini bubrežnih tegoba.

Koliko se često daje Zoledronatna kiselina

- Ako se liječite radi sprječavanja koštanih komplikacija izazvanih metastazama, dobivat ćete jednu infuziju Zoledronatne kiseline Hospira svaka tri do četiri tjedna.
- Ako se liječite zbog snižavanja količine kalcija u krvi, obično ćete dobiti samo jednu infuziju Zoledronatne kiseline Hospira.

Kako se daje Zoledronatna kiselina Hospira

- Zoledronatna kiselina Hospira se daje u venu kao infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta i mora se primijeniti kao jednokratna intravenska otopina kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Bolesnicima čije razine kalcija u krvi nisu previsoke također će biti propisani nadomjesci kalcija i vitamina D koje moraju uzimati svaki dan.

Ako primijenite više Zoledronatne kiseline Hospira nego što ste trebali

Ako je doza koju ste primili viša od preporučene, morate biti pod pomnim liječničkim nadzorom zato što se može razviti poremećaj elektrolita u serumu (npr. abnormalne razine kalcija, fosfora i magnezija) i/ili promjena funkcije bubrega, uključujući teško oštećenje bubrega. Ako Vam razina kalcija padne na prenisu vrijednost, možda ćete infuzijom primiti nadomjestak kalcija.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Najčešće nuspojave obično su blage i vjerojatno će nestati nakon kratkog vremena.

Odmah obavijestite svog liječnika o svakoj od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- teško oštećenje bubrega (obično će ga utvrditi liječnik pomoću određenih specifičnih krvnih pretraga)
- niska razina kalcija u krvi.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, oticanje ili ranice u ustima ili čeljusti koje ne cijele, iscjedak, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti, klimanje zuba. To mogu biti znakovi oštećenja čeljusne kosti (osteonekroza). Ako osjetite ove simptome za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira ili nakon prestanka liječenja, odmah obavijestite svog liječnika ili zubara.

- nepravilan srčani ritam (fibrilacija atrija) opažen je u bolesnica koje su primale zoledronatnu kiselinu zbog osteoporozе u postmenopauzi. Trenutno nije jasno uzrokuje li zoledronatna kiselina taj nepravilan srčani ritam, no ako osjetite takve simptome nakon što ste primili zoledronatnu kiselinu, morate to prijaviti liječniku
- teška alergijska reakcija: nedostatak zraka, oticanje koje uglavnom zahvaća lice i grlo.

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- kao posljedica niskih razina kalcija: nepravilni otkucaji srca (srčana aritmija zbog hipokalcemije).
- poremećaj rada bubrega koji se zove Fanconijev sindrom (kojeg inače može odrediti Vaš liječnik pomoću određenih testova urina).

Vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- kao posljedica niske razine kalcija: napadaji, utrnulost i tetanija (kao posljedica hipokalcemije)
- obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.
- uočeno je da se također vrlo rijetko pojavila i na drugim kostima osim čeljusti, naročito na kuku ili bedrima. Odmah obavijestite svog liječnika ako za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira ili nakon prestanka liječenja dobijete simptome kao što su novonastali ili pogoršani bolovi ili ukočenost.

Obavijestite svog liječnika čim prije o svakoj sljedećoj nuspojavi:

Vrlo često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- niska razina fosfata u krvi.

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- glavobolja i sindrom nalik gripi koji se sastoji od vrućice, umora, slabosti, omamljenosti, zimice i bolova u kostima, zglobovima i/ili mišićima; u većini slučajeva nije potrebno posebno liječenje i simptomi nestaju nakon kratkog vremena (nekoliko sati ili dana)
- reakcije probavnog sustava, kao što su mučnina i povraćanje, kao i gubitak apetita
- konjunktivitis
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija).

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- reakcije preosjetljivosti
- nizak krvni tlak
- bol u prsnom košu
- kožne reakcije (crvenilo i oticanje) na mjestu primjene infuzije, osip, svrbež
- visok krvni tlak, nedostatak zraka, omaglica, tjeskoba, poremećaji spavanja, promjena osjeta okusa, drhtavica, trnci ili utrnulost dlanova ili stopala, proljev, zatvor, bol u truhu, suha usta
- nizak broj bijelih krvnih stanica i krvnih pločica
- niska razina magnezija i kalija u krvi; liječnik će pratiti ove elektrolite i poduzeti potrebne mjere
- povećanje tjelesne težine
- pojačano znojenje
- pospanost
- zamagljen vid, suženje oka, osjetljivost očiju na svjetlost
- iznenadan osjećaj hladnoće s nesvjesticom, posrtanjem ili kolapsom
- otežano disanje uz piskanje u plućima ili kašljanje
- koprivnjača.

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- usporeni otkucaji srca
- smetenost

- rijetko može nastati neobičan prijelom bedrene kosti, osobito u bolesnika koji se dugotrajno liječe zbog osteoporoze. Ako osjetite bol, slabost ili nelagodu u bedru, kuku ili preponama, odmah se javite liječniku, jer to mogu biti rani znakovi mogućeg prijeloma bedrene kosti.
- bolest intersticija pluća (upalna bolest tkiva oko zračnih mjehurića u plućima).
- simptomi nalik gripi, uključujući artritis i oticanje zglobova.
- bolno crvenilo i/ili oticanje oka.

Vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- nesvjestica zbog niskog krvnog tlaka
- jaki, ponekad onesposobljavajući bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra znaju kako ispravno čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira (vidjeti dio 6).

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zoledronatna kiselina Hospira sadrži

- Djelatna tvar Zoledronatne kiseline Hospira 4 mg/100 ml otopina za infuziju je zoledronatna kiselina. Jedna vrećica sa 100 ml otopine sadrži 4 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata). Jedan ml otopine sadržava 0,04 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su: manitol, natrijev citrat, natrijev klorid i voda za injekcije (vidjeti dio 2. Zoledronatna kiselina Hospira sadrži natrij).

Kako Zoledronatna kiselina Hospira izgleda i sadržaj pakiranja

Zoledronatna kiselina Hospira je bistra i bezbojna otopina. Isporučuje se u plastičnim vrećicama od 100 ml kao otopina za infuziju spremna za uporabu. Svako pakiranje sadrži jednu vrećicu sa 4 mg zoledronatne kiseline.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

INFORMACIJE NAMIJENJENE ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Kako pripremiti i primijeniti Zoledronatnu kiselinu Hospira

- Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/100 ml otopina za infuziju sadrži 4 mg zoledronatne kiseline u 100 ml otopine za infuziju za neposrednu primjenu u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.
- Samo za jednokratnu primjenu. Svu neiskorištenu otopinu treba baciti. Smije se primijeniti samo bistra otopina koja ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Za vrijeme pripreme infuzije moraju se poštivati aseptički uvjeti.
- S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2° – 8° C. Prije primjene otopinu iz hladnjaka treba dovesti na sobnu temperaturu.
- Otopina koja sadrži zoledronatnu kiselinu ne smije se dodatno razrjeđivati niti miješati s drugim infuzijskim otopinama. Primjenjuje se kao jednokratna 15-minutna intravenska infuzija kroz zasebnu infuzijsku liniju. Prije i poslije primjene zoledronatne kiseline mora se provjeriti status hidracije bolesnika kako bi se osiguralo da su primjereno hidrirani.
- Zoledronatna kiselina Hospira 4 mg/100 ml otopina za infuziju može se upotrijebiti odmah bez dodatne pripreme za bolesnike s normalnom funkcijom bubrega. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega potrebno je pripremiti smanjene doze prema niže navedenim uputama.

Za pripremu smanjene doze u bolesnika sa osnovnim CLcr ≤ 60 ml/min, vidjeti Tablicu 1 ispod. Uklonite potrebni volumen otopine Zoledronatne kiseline Hospira prije primjene.

Tablica 1. Priprema smanjenih doza Zoledronatne kiseline Hospira 4mg/100ml otopina za infuziju

Početni klirens kreatinina (ml/min)	Uklonite sljedeću količinu Zoledronatne kiseline Hospira 4 mg/100 ml otopine za infuziju (ml)	Prilagođena doza (mg zoledronatne kiseline)*
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

* Doze su izračunate za ciljnu AUC od 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Očekuje se da će smanjena doza u bolesnika s bubrežnim oštećenjem postići isti AUC kao onaj u bolesnika s klirensom kreatinina od 75 ml/min.

- Ispitivanja s nekoliko vrsta infuzijskih linija od polivinilklorida, polietilena i polipropilena nisu pokazala inkompatibilnost sa zoledronatnom kiselinom.
- Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti Zoledronatne kiseline Hospira s drugim tvarima za intravensku primjenu, Zoledronatna kiselina Hospira ne smije se miješati s drugim lijekovima/tvarima i uvijek se mora primjenjivati kroz zasebnu infuzijsku liniju

Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira

- Zoledronatnu kiselinu Hospira čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
 - Zoledronatna kiselina Hospira se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
 - Vrećica ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nakon otvaranja vrećice, lijek treba odmah primijeniti kako bi se izbjeglo mikrobiološko onečišćenje

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zoledronatna kiselina Hospira 5 mg/100 ml otopina za infuziju zoledronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zoledronatna kiselina Hospira i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira
3. Kako primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zoledronatna kiselina Hospira i za što se koristi

Zoledronatna kiselina sadrži djelatnu tvar zoledronatnu kiselinu. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati i koji se koriste za liječenje Pagetove bolesti kostiju u odraslih.

Normalno je da se stara kost razgrađuje i da se nadomješta novim koštanim materijalom. Taj proces naziva se preoblikovanje. Kod Pagetove bolesti preoblikovanje kosti je prebrzo te se nova kost stvara na poremećen način, čime postaje slabija nego normalno. Ako se bolest ne liječi, kosti mogu postati deformirane i bolne te se mogu slomiti. Zoledronatna kiselina djeluje tako što vraća proces preoblikovanja kosti u normalu, osiguravajući stvaranje normalne kosti, čime kosti postaju snažnije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira

Pažljivo slijedite sve upute koje ste dobili od liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre prije nego primijenite Zoledronatnu kiselinu Hospira.

Nemojte primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira:

- ako ste alergični na zoledronatnu kiselinu, druge bisfosfonate ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate hipokalcemiju (to znači da su razine kalcija u Vašoj krvi preniske)
- ako imate teške tegobe s bubrezima
- ako ste trudni
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Zoledronatnu kiselinu Hospira:

- ako se liječite drugim lijekom koji sadrži zoledronatnu kiselinu, koja je također djelatna tvar lijeka Zoledronatna kiselina Hospira (zoledronatna kiselina se koristi u odraslih bolesnika s određenim tipovima raka za sprječavanje komplikacija s kostima ili za smanjenje količine kalcija).
- ako imate tegobe s bubrezima ili ste ih ranije imali
- ako ne možete svaki dan uzimati nadomjestke kalcija
- ako Vam je iz vrata kirurški uklonjen dio ili sve paratireoidne žlijezde

- ako su Vam uklonjeni dijelovi crijeva.

Nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (ONČ) (oštećenje čeljusne kosti) zabilježena je nakon stavljanja lijek u promet u bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu za osteoporozu. ONČ se također može javiti nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti razvoj ONČ, jer je to bolno stanje koje može biti problem liječiti. Kako bi se smanjio rizik od razvoja osteonekroze čeljusti, postoje neke mjere opreza koje treba poduzeti.

Prije liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira, recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako:

- imate problema s ustima ili zubima poput loše oralne higijene, bolesti desni ili kirurških zahvata zuba
- ne primete rutinsku stomatološku skrb ili niste dugo bili na pregledu kod zubara
- ste pušač (to može povećati rizik razvoja stomatoloških problema)
- ste prethodno liječeni s bisfosfonatima (koji se primjenjuju za liječenje ili sprječavanje poremećaja kosti)
- uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona)
- imate rak.

Vaš liječnik Vas može zatražiti da napravite detaljan pregled zuba prije početka liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira.

Za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira, morate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i obavljati rutinske preglede kod zubara. Ako nosite protezu, pazite da dobro prilježe. Ako morate liječiti zube ili imate invazivne stomatološke zahvate (npr. vađenje zuba), recite svom liječniku za stomatološki zahvat i svom zubaru da se liječite Zoledronatnom kiselinom Hospira. Odmah se obratite svom liječniku i zubaru ako imate bilo koji problem s Vašim ustima ili zubima kao što su klimavi zubi, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi stanja koje se zove osteonekroza čeljusti.

Pretrage

Vaš liječnik bi trebao napraviti pretrage krvi radi provjere bubrežne funkcije (razine kreatinina) prije svake doze Zoledronatne kiseline Hospira. Za Vas je važno da pijete najmanje 2 čaše tekućine (poput vode) nekoliko sati prije uzimanja Zoledronatne kiseline Hospira, prema uputama svog zdravstvenog radnika.

Djeca i adolescenti

Zoledronatna kiselina Hospira ne preporučuje se osobama mlađim od 18 godina

Drugi lijekovi i Zoledronatna kiselina Hospira

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Važno je da Vaš liječnik zna za sve lijekove koje uzimate, naročito ako uzimate lijekove za koje je poznato da štetno djeluju na Vaše bubrege (npr. aminoglikozidi) ili ako uzimate diuretike ("tablete za mokrenje") koji mogu uzrokovati dehidraciju.

Trudnoća i dojenje

Zoledronatnu kiselinu Hospira ne smijete primijeniti ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate omaglicu dok uzimate Zoledronatnu kiselinu Hospira, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Zoledronatna kiselina Hospira sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, i tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Za liječenje Pagetove bolesti, Zoledronatnu kiselinu Hospira smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju Pagetove bolesti kosti.

Uobičajena doza je 5 mg, a daje Vam je liječnik ili medicinska sestra u obliku inicijalne infuzije u venu. Infuzija će trajati najmanje 15 minuta. Zoledronatna kiselina Hospira može djelovati dulje od godine dana, a liječnik će Vam reći ako se trebate ponovno liječiti.

Liječnik Vam može savjetovati da uzimate kalcij i vitamin D u obliku nadomjestaka prehrani (na primjer tableta) najmanje tijekom prvih deset dana nakon primjene Zoledronatne kiseline Hospira. Važno je da se pažljivo pridržavate tog savjeta kako razina kalcija u krvi ne bi postala preniska u razdoblju nakon infuzije. Liječnik će Vas obavijestiti o simptomima koji su povezani s hipokalcemijom.

Zoledronatna kiselina Hospira sa hranom i pićem

Svakako pijte dovoljno tekućine (barem jednu ili dvije čaše) prije i nakon liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira, kako Vas je uputio Vaš liječnik. To će pomoći u sprječavanju dehidracije. Možete normalno jesti na dan liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira. Ovo je posebno važno za bolesnike koji uzimaju diuretike („tablete za mokrenje“) i za starije bolesnike (stari 65 godina i stariji).

Ako ste zaboravili primijeniti Zoledronatnu kiselinu Hospira

Obratite se liječniku ili bolnici što je prije moguće kako biste ugovorili novi termin.

Ako prestanete primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Hospira

Ako razmišljate o prekidu liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira, molimo da dođete na sljedeći termin i raspravite odluku s Vašim liječnikom. Liječnik će Vam dati savjet i odlučiti koliko dugo biste se trebali liječiti Zoledronatnom kiselinom Hospira.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave povezane s prvom infuzijom su vrlo česte (javljaju se u više od 30% bolesnika), ali su znatno rjeđe nakon narednih infuzija. Većina nuspojava, poput vrućice i zimice, bolova u mišićima ili zglobovima te glavobolje javlja se unutar prva tri dana nakon primjene doze Zoledronatne kiseline Hospira. Simptomi su obično blagi do umjereni i nestaju unutar tri dana. Vaš liječnik će Vam preporučiti blagi lijek protiv bolova poput ibuprofena ili paracetamola, kako bi se smanjile ove nuspojave. Izgledi za pojavu ovih nuspojava smanjuju se sa sljedećim dozama Zoledronatne kiseline Hospira.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

Nepravilan srčani ritam (fibrilacija atrijska) primijećen je u bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu zbog liječenja osteoporoze u postmenopauzi. Trenutačno je nejasno uzrokuje li zoledronatna kiselina nepravilan srčani ritam, ali trebate to prijaviti svom liječniku ako primijetite takve simptome nakon uzimanja Zoledronatne kiseline Hospira.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

Oticanje, crvenilo, bol i svrbež očiju i osjetljivost očiju na svjetlost.

Vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

Obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Bol u ustima i/ili čeljusti, otekline ili rane u ustima ili čeljustima koje ne cijele, iscjedak, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti, labavljenje zuba. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u čeljusti (osteonekroze). Obavijestite svog liječnika i stomatologa odmah ako imate takve simptome tijekom ili nakon liječenja Zoledronatnom kiselinom Hospira.

Mogu se pojaviti poremećaji bubrega (npr. smanjeno mokrenje). Vaš liječnik bi trebao napraviti pretrage krvi kako bi provjerio Vašu funkciju bubrega prije svake doze Zoledronatne kiseline Hospira. Važno je za Vas da pijete barem 2 čaše tekućine (npr. vode), unutra nekoliko sati prije primanja Zoledronatne kiseline Hospira, prema uputama svog zdravstvenog radnika.

Ako imate bilo koji od gore navedenih nuspojava, odmah se obratite svom liječniku.

Zoledronatna kiselina Hospira također može uzrokovati i druge nuspojave**Vrlo često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):**

vrućica

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

glavobolja, omaglica, mučnina, povraćanje, proljev, bol u mišićima, bol u kostima i/ili zglobovima, bol u leđima, rukama ili nogama, simptomi nalik gripi (npr. umor, zimica, bol u zglobovima ili mišićima), zimica, osjećaj umora, gubitak interesa, slabost, bol, loše osjećanje, oticanje i/ili bol na mjestu infuzije.

U bolesnika s Pagetovom bolešću prijavljeni su simptomi uzrokovani niskom razinom kalcija u krvi, kao što su grčevi mišića ili utrnutost ili trnci, osobito u području oko usta.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

gripa, infekcije gornjih dišnih puteva, snžen broj crvenih krvnih stanica, gubitak apetita, nesanicnost, pospanost koja može uključivati smanjenu pažnju i svijest, trnci ili ukočenost, krajnji umor, drhtanje, privremeni gubitak svijesti, infekcije oka ili iritacija ili upala uz bol i crvenilo, osjećaj vrtnje, povišeni krvni tlak, navale vrućine, kašalj, nedostatak zraka, nelagoda u trbuhu, bol u trbuhu, zatvor, suhoća usta, žgaravica, kožni osip, pojačano znojenje, svrbež, crvenilo kože, bol u vratu, krutost mišića, kostiju i/ili zglobova, oticanje zgloba, grčevi mišića, bol u ramenu, bol u Vašim prsnim mišićima i rebrima, upala zgloba, mišićna slabost, odstupanja u rezultatima bubrenih testova, neuobičajeno često mokrenje, oticanje dlanova, gležnjeva ili stopala, žed, zubobolja, poremećaji okusa.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Neobični prijelomi bedrene kosti rijetko se mogu javiti u bolesnika koji se dugotrajno liječe od osteoporoze. Obratite se liječniku ako osjetite bol, slabost ili nelagodu u Vašem bedru, kuku ili preponama, jer to može biti rani znak mogućeg prijeloma bedrene kosti. Niske razine fosfata u krvi.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Teške alergijske reakcije uključujući omaglicu i otežano disanje, oticanje uglavnom lica i vrata, pad krvnog tlaka, dehidraciju nakon pojave reakcija akutne faze (simptoma nakon doziranja kao što su vrućica, povraćanje i proljev).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra znaju kako ispravno čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira.

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici nakon EXP.
- Neotvorena vrećica ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nakon otvaranja vrećice, lijek treba odmah primijeniti kako bi se izbjeglo mikrobiološko onečišćenje. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 24 sata pri 2°C - 8°C. Otopina koja je bila u hladnjaku, prije primjene mora doseći sobnu temperaturu

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zoledronatna kiselina Hospira 5 mg/100 ml otopina za infuziju sadrži

- Djelatna tvar je zoledronatna kiselina. Jedna vrećica sa 100 ml otopine sadrži 5 mg zoledronatne kiseline bezvodne (u obliku hidrata). Jedan ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su: manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

Kako Zoledronatna kiselina Hospira izgleda i sadržaj pakiranja

Zoledronatna kiselina Hospira je bistra i bezbojna otopina. Isporučuje se u plastičnim vrećicama od 100 ml kao otopina za infuziju spremna za uporabu. Svako pakiranje sadrži jednu vrećicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

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

INFORMACIJE NAMIJENJENE ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Kako pripremiti i primijeniti Zoledronatnu kiselinu Hospira

- Zoledronatna kiselina Hospira je spremna za primjenu.

Samo za jednokratnu primjenu. Svu neiskorištenu otopinu treba baciti. Smije se primijeniti samo bistra otopina koja ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Zoledronatna kiselina Hospira ne smije se miješati ili dati intravenski s drugim lijekovima te se mora primijeniti putem zasebne infuzijske linije s odzračivačem uz konstantnu brzinu infuzije. Trajanje infuzije ne smije biti kraće od 15 minuta. Zoledronatna kiselina Hospira ne smije doći u kontakt s otopinama koje sadrže kalcij. Ako je otopina bila u hladnjaku, prije primjene mora doseći sobnu temperaturu. Tijekom pripreme infuzije moraju se primjenjivati aseptičke metode. Infuzija se mora provoditi u skladu sa standardnom liječničkom praksom.

Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Hospira

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici nakon EXP.
- Neotvorena vrećica ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nakon otvaranja vrećice, lijek treba odmah primijeniti kako bi se izbjeglo mikrobiološko onečišćenje. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 24 sata pri 2°C - 8°C. Otopina koja je bila u hladnjaku, prije primjene mora doseći sobnu temperaturu.