

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Accord 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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Zoledronatnu kiselinu Accord bolesnicima smiju propisivati i primjenjivati samo zdravstveni djelatnici s iskustvom u intravenskoj primjeni bisfosfonata. Bolesnicima koji se liječe Zoledronatnom kiselinom Accord potrebno je dati Uputu o lijeku i karticu-podsjetnik za bolesnika.

Doziranje

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

Odrasli i starije osobe

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

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

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

Liječenje hiperkalcemije izazvane tumorom

Odrasli i starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

Hiperkalcemija izazvana tumorom:

Liječenje bolesnika s hiperkalcemijom izazvanom tumorom koji imaju i teško oštećenje funkcije bubrega Zoledronatnom kiselinom Accord dolazi u obzir tek nakon procjene rizika i koristi od liječenja. Bolesnici s vrijednostima kreatinina u serumu $> 400 \mu\text{mol/l}$ ili $> 4,5 \text{ mg/dl}$ 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 $< 4,5 \text{ mg/dl}$ (vidjeti dio 4.4).

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

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

U bolesnika s metastazama u kostima koji prije početka liječenja imaju blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega, koje se u ove populacije definira kao klirens kreatinina 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 cilj AUC 0,66 (mg-hr/l) (klirens kreatinina = 75 ml/min). Očekuje se da će snižene doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega postići isti AUC kakav se opaža u bolesnika s klirensom kreatinina od 75 ml/min.

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za intravensku primjenu.

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

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuju se snižene doze zoledronatne kiseline (vidjeti dio “Doziranje” iznad i dio 4.4).

Upute za pripremu sniženih doza Zoledronatne kiseline Accord

Izvučite odgovarajući volumen potrebnog koncentrata na sljedeći način:

- 4,4 ml za dozu od 3,5 mg

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

Za upute o razrjeđivanju zoledronatne kiseline prije primjene vidjeti dio 6.6. Izvučena količina koncentrata mora se dodatno razrijediti u 100 ml sterilne 0,9%-tne m/V otopine za injekciju natrijevog klorida ili 5%-tne m/V otopine glukoze. Doza se mora primijeniti kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

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

Treba izbjeći pretjeranu hidraciju bolesnika s rizikom od srčanog zatajenja.

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

Zoledronatnom kiselinom Accord sadrži istu djelatnu tvar koja se nalazi u Aclasti (zoledronatna kiselina). Bolesnici koji se liječe Zoledronatnom kiselinom Accord ne smiju istodobno uzimati Aclastu ili bilo koji drugi bisfosfonat, budući da nisu poznati kombinirani učinci tih lijekova.

Insuficijencija bubrega

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

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

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

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

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

Insuficijencija jetre

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

Osteonekroza

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti zabilježena je manje često u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su se liječili Zoledronatnom kiselinom Accord. 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, preporučuje se stomatološki pregled uz obavljanje odgovarajućih preventivnih stomatoloških zahvata i individualna procjena koristi i rizika.

Sljedeće čimbenike rizika treba razmotriti prilikom procjene rizika za pojedinca od nastanka osteonekroze čeljusti:

- potentnost bisfosfonata (povećan rizik za vrlo potentne spojeve), put primjene (povećan rizik za parenteralnu primjenu) i kumulativnu dozu bisfosfonata.
- rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- istodobnu terapiju: kemoterapiju, inhibitore angiogeneze (vidjeti dio 4.5), radioterapiju vrata i glave, kortikosteroide.
- anamnezu bolesti zuba, loše oralne higijene, parodontne bolesti, invazivnih stomatoloških zahvata (npr. vađenje zuba) i loše podešene proteze

Tijekom liječenja Zoledronatnom kiselinom Accord 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. Kod bolesnika koji razvijaju 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 razvijaju 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 Zoledronatnu kiselinu.

Mišićno-koštani bolovi

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

Atipični prijelomi bedrene kosti

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

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

Hipokalcemija

U bolesnika koji su liječeni zoledronatnom kiselinom zabilježena je hipokalcemija. Kao posljedica slučajeva teške hipokalcemije zabilježene su srčane aritmije i neurološki štetni događaji (uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju). Zabilježeni su slučajevi teške hipokalcemije koji su zahtijevali hospitalizaciju. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti opasna po život (vidjeti dio 4.8). Savjetuje se oprez kod primjene Zoledronatne kiseline Accord 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 Accord potrebno je odrediti razinu kalcija u serumu i korigirati hipokalcemiju. Bolesnicima je potrebno davati odgovarajuće nadomjestke kalcija i vitamina D.

Zoledronatna kiselina Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ako se otopina obične soli (0,9%-tna otopina natrijevog klorida) koristi za razrjeđivanje Zoledronatne kiseline Accord prije primjene, tad bi doza primljenog natrija bila viša.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

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

Savjetuje se oprez prilikom primjene zoledronatne kiseline sa antiangiogenim lijekovima budući da je zabilježena incidencija osteonekroze čeljusti u bolesnika istovremeno liječenih ovim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Tablični prikaz nuspojava

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

Tablica 1

Nuspojave su navedene prema 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>Psijijatrijski poremećaji</i>		
	Manje često:	anksioznost, poremećaj spavanja
	Rijetko:	konfuzija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		
	Često:	glavobolja
	Manje često:	omaglica, parestezija, disgeuzija, hipoestezijska, hiperestezijska, tremor, somnolencija
	Vrlo rijetko:	konvulzije, hipoestezijska, tetanija (uzrokovana hipokalcemijom)
<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 cirkulacijskim kolapsom
	Rijetko:	bradikardija, srčana aritmija (uslijed hipokalcemije)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		
	Manje često:	dispneja, kašalj, bronhokonstrikcija
	Rijetko:	intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava		
	Često:	mučnina, povraćanje, smanjeni apetit
	Manje često:	proljevi, zatvor, bolovi u trbuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	Manje često:	svrbež, osip (uključujući eritematozni i makularni osip), pojačano znojenje
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
	Često:	bolovi u kostima, mialgija, artralgija, generalizirani bolovi
	Manje često:	mišićni spazmi, osteonekroza čeljusti
	Vrlo rijetko:	Osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata) i drugih anatomske mjesta uključujući bedrenu kost i kuk
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
	Često:	oštećenje funkcije bubrega
	Manje često:	akutno zatajenje bubrega, hematurija, proteinurija
	Rijetko:	Stečeni Fanconijev sindrom
	Nepoznato:	tubulointersticijski nefritis
Opći poremećaji i reakcija na mjestu primjene		
	Često:	vrućica, sindrom sličan gripi (uključujući umor, tresavicu, malaksalost i crvenilo uz osjećaj vrućine)
	Manje često:	astenija, periferni edemi, reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući bol, iritaciju, oteklinu i otvrdnuće), bol u prsištu, povećanje tjelesne težine, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
	Rijetko:	Artritis i oticanje zglobova kao simptomi reakcije akutne faze
Pretrage		
	Vrlo često:	hipofosfatemija
	Često:	povišeni kreatinin i urea u krvi, hipokalcemija
	Manje često:	hipomagnezemija, hipokalemija
	Rijetko:	hiperkalemija, hipernatremija

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje funkcije bubrega

Zoledronatna kiselina povezuje se s prijavama poremećaja funkcije bubrega. U analizi objedinjenih podataka o sigurnosti primjene zoledronatne kiseline iz registracijskih ispitivanja za sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kosti, sumnjalo se da je učestalost nuspojave oštećenja funkcije bubrega povezana sa zoledronatnom kiselinom (nuspojava) na sljedeći način: multipli mijelom (3,2%), karcinom prostate (3,1%), karcinom dojke (4,3%), karcinom pluća i drugi solidni tumori (3,2%). Čimbenici koji mogu povećati mogućnost propadanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse primanja zoledronatne kiseline ili drugih bisfosfonata, kao i istovremenu primjenu nefrotoksičnih lijekova ili kraće trajanje infuzije od trenutno preporučenog. Propadanje funkcije bubrega, koje napreduje do zatajenja bubrega i dijalize, zabilježeno je u bolesnika i nakon početne jednokratne doze zoledronatne kiseline od 4 mg (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza čeljusti

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

Fibrilacija atrijske

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

Reakcija akutne faze

Ova nuspojava sastoji se od skupine simptoma koja uključuje vrućicu, mialgiju, glavobolju, bol u ekstremitetima, mučninu, povraćanje, proljev, artralgijsku i artritis s posljedičnim oticanjem zglobova. Vrijeme nastupa je ≤ 3 dana nakon infuzije Zomete, a reakcija se još zove "sindrom sličan gripi" ili simptomi "nakon doziranja".

Atipični prijelom bedrene kosti

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su sljedeće reakcije (rijetke učestalosti): atipični suprohanterični prijelomi i prijelomi dijafize bedrene kosti (nuspojava skupine bisfosfonata).

Nuspojave povezane s hipokalcemijom

Hipokalcemija predstavlja važan potvrđeni rizik vezan za zoledronatnu kiselinu u odobrenim indikacijama. Na osnovu ocjenjivanja kliničkog ispitivanja i slučajeva nakon stavljanja lijeka na tržište postoji dovoljno dokaza koji ukazuju na povezanost između terapije zoledronatnom kiselinom, prijavljenih slučajeva hipokalcemije i posljedičnog razvoja srčane aritmije. Nadalje, postoje dokazi o povezanosti između hipokalcemije i posljedičnih neuroloških događaja prijavljenih u ovim slučajevima, uključujući konvulzije, hipoesteziju i tetaniju (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika 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. Zabilježena je primjena doza zoledronatne kiseline do 48 mg zbog pogreške. Bolesnike koji su primili više doze od preporučenih (vidjeti dio 4.2) treba pažljivo pratiti, budući da su primijećena oštećenja funkcije bubrega (uključujući zatajenje bubrega) i poremećaji serumskih elektrolita (uključujući kalcij, fosfor i magnezij). U slučaju hipokalcemije potrebno je primijeniti infuzije kalcijevog glukonata sukladno kliničkoj indikaciji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

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

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

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

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

Prvo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje uspoređivalo je zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg s placebom u sprječavanju koštanih događaja u bolesnika s karcinomom prostate. Zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg značajno je smanjila udio bolesnika s najmanje jednim koštanim događajem, produljila medijan vremena do prvog koštanog događaja za više od 5 mjeseci i smanjila godišnju incidenciju događaja po bolesniku – stopu koštanog pobola. Analiza višestrukih događaja pokazala je smanjenje rizika od nastanka koštanih događaja za 36% u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg u odnosu na placebo. Bolesnici koji su primali zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg prijavili su manje povećanje bola od onih koji su primali placebo, a ta je razlika bila značajna u 3., 9., 21. i 24. mjesecu. Manji je broj bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg imao patološke prijelome. Učinci liječenja bili su manje izraženi u bolesnika s blastičkim lezijama. Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 2.

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

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

	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo
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 karcinoma dojke i prostate)

	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo	zoledronatna kiselina 4 mg	placebo
N	257	250	257	250	257	250
Udio bolesnika s koštanom događajem (%)	39	48	16	22	29	34
p-vrijednost	0,039		0,064		0,173	
Medijan vremena do koštanog događaja (dani)	236	155	ND	ND	424	307
p-vrijednost	0,009		0,020		0,079	
Stopa koštanog pobola	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-vrijednost	0,012		0,066		0,099	
Smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	30,7	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednost	0,003		NP		NP	

* Uključuje prijelome kralježaka i drugih kostiju.

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

ND Nije dosegnuto.

NP Nije primjenjivo.

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

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

	<u>Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcemija izazvana tumorom)</u>		<u>Prijelomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	zoledronatna kiselina 4 mg	Pam 90 mg	zoledronatna kiselina 4 mg	Pam 90 mg	zoledronatna kiselina 4 mg	Pam 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.

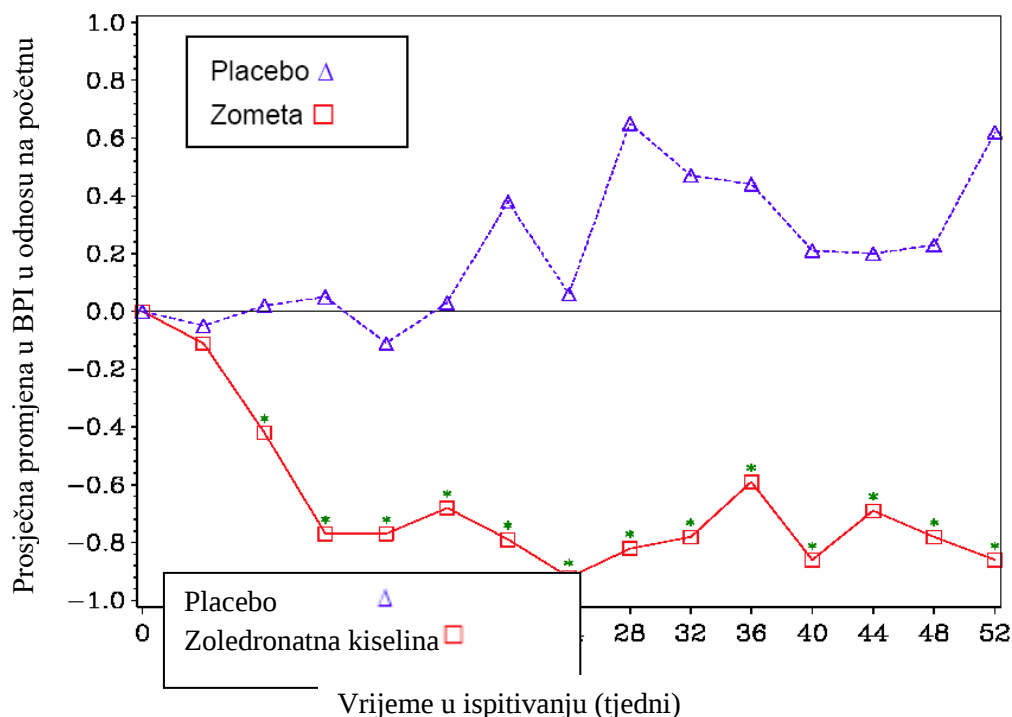
NP Nije primjenjivo.

Zoledronatna kiselina od 4 mg također se ispitivala u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u 228 bolesnika s potvrđenim koštanim metastazama karcinoma dojke da bi se procijenio učinak zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg 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 zoledronatnu kiselinu u dozi od 4 mg ili placebo svaka četiri tjedna tijekom jedne godine. Bolesnici su bili podjednako raspodijeljeni u skupinu koja je primala zoledronatnu kiselinu i skupinu koja je primala placebo.

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

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

Slika 1: Prosječna promjena rezultata na ljestvici bola (BPI) u odnosu na početnu vrijednost. Označene su statistički značajne razlike (* $p < 0,05$) između dvije terapije (zoledronatna kiselina u dozi od 4 mg nasuprot placebo)



Ispitivanje CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Rezultati kliničkih ispitivanja liječenja hiperkalcemije izazvane tumorom

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

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

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

	4. dan	7. dan	10. dan
Zoledronatna kiselina 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledronatna kiselina 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-vrijednosti u usporedbi s pamidronatom.			

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Primarni ishod ispitivanja bio je postotak promjene mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density* - BMD) lumbalne kralježnice u odnosu na početne vrijednosti nakon 12 mjeseci liječenja. Liječenje je imalo približno slične učinke na BMD, ali ustroj ispitivanja nije bio dovoljno robustan da bi se mogla utvrditi neinferiorna djelotvornost zoledronatne kiseline. Konkretno, nije bilo jasnog dokaza djelotvornosti s obzirom na incidenciju prijeloma ili bol. Nuspojava prijeloma dugih kostiju nogu bila je zabilježena u približno 24% (bedrena kost) i 14% (goljenična kost) bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom nasuprot 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) odnosno 41% (31/76). Na tumačenje rizika od prijeloma utjecala je i činjenica da su prijelomi česti događaji u bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta i dio su procesa bolesti.

Vrsta nuspojava primijećena u ove populacije bila je slična onima koje su prethodno bile primijećene u odraslih bolesnika s uznapredovalom zloćudnom bolešću koja je zahvatila kost (vidjeti dio 4.8). Nuspojave navedene prema učestalosti prikazane su u tablici 6.

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

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

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

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za zoledronatnu kiselinu u bolesnika s hiperkalcemijom 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 otkrilo se u izmetu, što pokazuje da funkcija jetre nema važnu 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 kod bolesnika s klirensom kreatinina od 20 ml/min (teško oštećenje funkcije bubrega) bio 37%, a kod bolesnika s klirensom kreatinina od 50 ml/min (umjereno oštećenje) 72% onoga kakav postoji kod bolesnika s klirensom kreatinina od 84 ml/min. Za bolesnike s teškom insuficijencijom bubrega dostupni su samo ograničeni farmakokinetički podaci (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).

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. Vezanje za proteine plazme je nisko, s nevezanom frakcijom u rasponu od 60% kod 2 ng/ml do 77% kod 2000 ng/ml zoledronatne kiseline.

Posebne populacije

Pedijatrijski bolesnici

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

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

Subkronična i kronična toksičnost

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

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

Dugotrajna ispitivanja ponovljene parenteralne doze 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 na dan) nije imala učinke na bubrege pri dozama jednakima ili višima od najviše terapijske doze namijenjene ljudima. Dugotrajna ponovna primjena doza koje se približavaju najvišoj terapijskoj dozi zoledronatne kiseline u ljudi proizvela je toksične učinke na drugim organima, uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, slezenu i pluća te promjene na mjestu primjene intravenske injekcije.

Reproduktivna toksičnost

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

Mutagenost i kancerogenost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi se izbjegle moguće inkompatibilnosti, koncentrat Zoledronatne kiseline Accord treba razrijediti sa 0,9%-tnom m/V otopinom natrijevog klorida za injekciju ili sa 5%-tnom m/V otopinom glukoze.

Ovaj lijek ne smije se miješati s kalcijem ili drugim otopinama za infuziju koje sadrže dvovalentne katione, kao što je otopina Ringerovog laktata, i treba se primijeniti kao jednokratna intravenska otopina kroz zasebnu infuzijsku liniju.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost iznosi 36 sati na temperaturi od 2 - 8°C.

Nakon razrjeđenja: 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, osim ako se razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja razrijeđene otopine za infuziju vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Plastična bočica od 5 ml izrađena od prozirnog cikloolefinskog kopolimera s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim poklopcem s „flip-off“ dijelom.

Pakiranja koja sadrže 1, 4 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Dodatne informacije o rukovanju Zoledronatnom kiselinom Accord, 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 djelatnicima se savjetuje da ne uklanjaju neiskorištenu Zoledronatnu kiselinu Accord putem kanalizacijskog sustava.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/13/834/001
EU/1/13/834/002
EU/1/13/834/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16.01.2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. studenog 2018.

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(I) ODGOVORAN(NI) 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 ZA SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

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

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti 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 ZA SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji je opisan 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 omjer rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja 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**PREKLOPNA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zoledronatna kiselina Accord 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

Pomoćne tvari: manitol (E421), natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica

4 bočice

10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Primjena u venu nakon razrjeđenja.

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**

Rok valjanosti:

Nakon razrjeđenja odmah upotrijebiti.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

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

EU/1/13/834/001- pakiranje s 1 bočicom
EU/1/13/834/002- pakiranje sa 4 bočice
EU/1/13/834/003- pakiranje s 10 bočica

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillovog 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 Accord 4 mg/5 ml sterilni koncentrat
zoledronatna kiselina
i.v. primjena nakon razrjeđenja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

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

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

Djelatna tvar u Zoledronatnoj kiselini Accord 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 primite Zoledronatnu kiselinu Accord

Pažljivo slijedite sve upute koje ste dobili od liječnika.

Prije nego što počnete primati Zoledronatnu kiselinu Accord, liječnik će Vam napraviti krvne pretrage i u redovitim vremenskim razmacima provjeravati Vaš odgovor na liječenje.

Ne smijete primati Zoledronatnu kiselinu Accord:

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Zoledronatnu kiselinu Accord, ako:

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

Za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Accord, 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 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.

Smanjene razine kalcija u krvi (hipokalcemija), što ponekad dovodi do mišićnih grčeva, suhe kože, osjećaja peckanja, zabilježene su u bolesnika koji su liječeni Zoledronatnom kiselinom Accord. Nepravilan rad srca (srčana aritmija), napadaji, grčevi i trzanje mišića (tetanija) zabilježeni su kao posljedica teške hipokalcemije. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti opasna po život. Ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas, odmah obavijestite svog liječnika. Ako već imate hipokalcemiju, ona se mora korigirati prije uvođenja prve doze Zoledronatne kiseline Accord. Dobiti ćete odgovarajuće nadomjestke kalcija i vitamina D.

Bolesnici u dobi od 65 ili više godina

Zoledronatna kiselina Accord 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 lijeka Zoledronatne kiseline Accord u adolescenata i djece mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zoledronatna kiselina Accord

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno 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), diuretici Henleove petlje (vrsta lijekova za liječenje visokog krvnog tlaka ili edema) ili drugi lijekovi koji snižuju razinu kalcija, budući da kombinacija ovih 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 Accord nisu poznati
- antiangiogene lijekove (primjenjuju se za liječenje raka), budući da je kombinacija ovih lijekova sa zoledronatnom kiselinom povezana s povećanim rizikom od osteonekroze čeljusti.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, ne smijete primati Zoledronatnu kiselinu Accord. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obavijestite svog liječnika.

Ne smijete dobivati Zoledronatnu kiselinu Accord ako dojite.

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek tijekom trudnoće ili dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

U vrlo su rijetkim slučajevima uz primjenu Zoledronatne kiseline Accord 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 Accord sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija. Ako Vaš liječnik koristi otopinu obične soli za razrjeđivanje Zoledronatne kiseline Accord, primljena doza natrija bi bila viša.

3. Kako primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Accord

- Zoledronatnu kiselinu Accord smije davati samo zdravstveni djelatnici iskusni u davanju bisfosfonata intravenskim putem, tj. u venu.
- 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 Accord daje

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

Koliko se često daje Zoledronatna kiselina Accord

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

Kako se daje Zoledronatna kiselina Accord

- Zoledronatna kiselina Accord daje se u venu kao infuzija (drip) 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 propisan kalcij i vitamin D koje moraju uzimati svaki dan.

Ako primite više Zoledronatne kiseline Accord nego što ste trebali

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

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o uporabi ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

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 sljedećoj ozbiljnoj nuspojavi:

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

- teško oštećenje funkcije 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, oteklina 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 Accord ili nakon prestanka liječenja odmah obavijestite svog liječnika ili zubara.
- nepravilan srčani ritam (fibrilacija atrijsa) opažen je u bolesnika koje su primale zoledronatnu kiselinu zbog postmenopauzalne osteoporoze. Trenutno nije jasno uzrokuje li zoledronatna kiselina taj nepravilan srčani ritam, no ako osjetite takve simptome nakon što primite zoledronatnu kiselinu, morate to prijaviti liječniku.
- teška alergijska reakcija: nedostatak zraka, oteklina koja 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, uslijed 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 niskih vrijednosti 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 osteonekroza također vrlo rijetko pojavila i na drugim kostima osim čeljusti, naročito na kuku ili bedrima. Odmah obavijestite svog liječnika ako za vrijeme liječenja Zoledronatnu kiselinu Accord kiselina ili nakon prestanka liječenja dobijete simptome kao što su novonastali ili pogoršani bolovi ili ukočenost.

Nepoznato (učestalost se ne može izračunati iz dostupnih podataka):

- Upala bubrega (tubulointersticijski nefritis): znakovi i simptomi mogu uključivati smanjen volumen mokraće, krv u mokraći, mučninu i osjećaj općenite nelagode.

Obavijestite svog liječnika čim prije o svakoj sljedećoj nuspojavi:

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

- niska razina fosfata u krvi.

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

- glavobolja i sindrom sličan 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 prsištu.
- 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 šaka 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.

- 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):

- usporen rad 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 natkoljenici, kuku ili preponama, odmah se javite liječniku, jer to mogu biti rani znakovi mogućeg prijeloma bedrene kosti.
- intersticijska bolest pluća (upala tkiva oko zračnih vrećica 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 Accord

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zoledronatna kiselina Accord sadrži

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

Kako Zoledronatna kiselina Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Zoledronatna kiselina Accord isporučuje se kao tekući koncentrat u bočici. Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline.

Svako pakiranje sadrži bočicu s koncentratom. Zoledronatna kiselina Accord isporučuje se u pakiranjima od 1, 4 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

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>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kako pripremiti i primijeniti Zoledronatnu kiselinu Accord

- Da biste pripremili otopinu za infuziju koja sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, dodatno razrijedite koncentrat Zoledronatne kiseline Accord (5 ml) sa 100 ml otopine za infuziju koja ne sadrži kalcij niti druge dvovalentne katione.

Ako je potrebna niža doza Zoledronatne kiseline Accord, 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 0,9%-tna m/V otopina natrijevog klorida ili 5%-tna m/V otopina glukoze.

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

Upute za pripremu sniženih doza Zoledronatne kiseline Accord:

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 aseptičkih tehnika.
- Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost iznosi 36 sati na temperaturi od 2 - 8°C. 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 u zasebnoj infuzijskoj liniji. Prije i poslije primjene Zoledronatne kiseline Accord 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 Accord.
- Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti Zoledronatne kiseline Accord s drugim tvarima za intravensku primjenu, Zoledronatna kiselina Accord se ne smije miješati s drugim lijekovima/tvarima i uvijek se mora primjenjivati kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Accord

- Zoledronatnu kiselinu Accord čuvajte izvan dohvata i pogleda djece.
- Zoledronatna kiselina Accord se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
- Neotvorena bočica ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Razrijeđenu otopinu Zoledronatne kiseline Accord za infuziju treba primijeniti odmah kako bi se izbjegla mikrobiološka kontaminacija.