

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zometa 4 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za infuziju

Bijeli do bjelkasti prašak i bistro, bezbojno otapalo.

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 zločudnom bolešću koja je zahvatila kosti.
- Liječenje odraslih bolesnika s hiperkalcemijom izazvanom tumorom.

4.2 Doziranje i način primjene

Zometu bolesnicima smiju propisivati i primjenjivati samo liječnici s iskustvom u intravenskoj primjeni bisfosfonata. Bolesnicima koji se liječe Zometom potrebno je dati uputu o lijeku i karticu-podsjetnik za bolesnika.

Doziranje

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

Odrasli i starije osobe

Preporučena doza za sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zločudnom 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 Zometom 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 Zometom u bolesnika s multiplim mijelomom ili solidnim tumorom koji je metastazirao u kosti, potrebno je odrediti vrijednosti kreatinina u serumu i klirens kreatinina (CLcr). Klirens kreatinina izračunava se pomoću Cockcroft-Gaultove formule. Zometa se ne preporučuje u bolesnika koji prije početka liječenja imaju teško oštećenje funkcije bubrega, koje se u ove populacije definira kao CLcr $<30 \text{ ml/min}$. Bolesnici s vrijednošću kreatinina u serumu $>265 \mu\text{mol/l}$ ili $>3,0 \text{ mg/dl}$ bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja sa Zometom.

U bolesnika s metastazama u kostima koji prije početka liječenja imaju blago do umjerenog oštećenja funkcije bubrega, koje se u ove populacije definira kao CLcr od 30 do 60 ml/min, preporučuje se sljedeća doza Zomete (vidjeti također dio 4.4):

Početni klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza Zomete*
>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 $0,66 (\text{mg} \cdot \text{hr/l})$ (CLcr = 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 Zomete, 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 $0,5 \text{ mg/dl}$ 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 $1,0 \text{ mg/dl}$ 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 Zometom nastavljeno tek kad se kreatinin vratio na vrijednosti unutar 10% početne vrijednosti (vidjeti dio 4.4). Liječenje Zometom treba nastaviti istom dozom koja se davala prije prekida liječenja.

Pedijska populacija

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

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Zometa 4 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju, rekonstituiran i dodatno razrijeđen u 100 ml (vidjeti dio 6.6), potrebno je dati kao jednokratnu intravensku infuziju u trajanju od najmanje 15 minuta.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuju se snižene doze Zomete (vidjeti dio "Doziranje" iznad i dio 4.4).

Upute za pripremu sniženih doza Zomete

Izvucite sljedeći odgovarajući volumen rekonstituirane otopine ($4 \text{ mg}/5 \text{ ml}$), kako slijedi:

- 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 rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6. Izvučenu količinu rekonstituirane otopine treba razrijediti u 100 ml sterilne 0,9% w/v otopine natrijevog klorida ili 5% w/v otopine glukoze. Doza se mora primijeniti kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta.

Rekonstituirana otopina Zomete 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 Zomete.

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 Zomete kako bi se potvrdilo da su ogovarajuće hidrirani.

Treba izbjegći pretjeranu hidraciju bolesnika s rizikom od srčanog zatajenja.

Nakon početka terapije Zometom 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 nelječenom hiperkalcemijom najčešće imaju neki stupanj oštećenja funkcije bubrega pa je stoga potrebno razmotriti pažljivo praćenje funkcije bubrega.

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

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 Zometom 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.

Kao i s drugim bisfosfonatima, zabilježena je povezanost Zomete s poremećajem funkcije bubrega. Čimbenici koji mogu povećati mogućnost pogoršanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojanje oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse liječenja Zometom i drugim bisfosfonatima, kao i uzimanje drugih nefrotoksičnih lijekova. Premda je rizik smanjen kod primjene zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg primjenjene 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 nekih bolesnika dolazi do

povišenja kreatinina u serumu i kod kronične primjene Zomete u dozama koje se preporučuju za sprječavanje koštanih događaja, iako manje često.

Bolesnicima treba provjeriti razinu kreatinina u serumu prije svake primjene doze Zomete. 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 Zomete. S primjenom Zomete smije se nastaviti tek kad se kreatinin u serumu vrati na vrijednosti unutar 10% početne vrijednosti. Liječenje Zometom smije se nastaviti istom dozom koja se davala prije prekida liječenja.

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

- Potentnost bisfosfonata (veći rizik kod visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) 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.
- Bolest zubiju u anamnezi, lošu oralnu higijenu, periodontalnu bolest, invazivne zahvate na zubima (npr. vađenje zuba) i zubnu protezu koja loše prijanja.

Tijekom liječenja Zometom 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 razviju osteonekrozu čeljusti za vrijeme terapije bisfosfonatima, stomatološki kirurski 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 anatomskega mesta

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 anatomskega mesta, uključujući kuk i bedrenu kost, koje su bile prijavljene pretežno u odraslih bolesnika oboljelih od raka liječenih Zometom.

Mišićno-koštani bolovi

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su uzimali Zometu 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 dijelu tih bolesnika simptomi su se vratili nakon ponovnog izlaganja Zometi ili drugom bisfosfonatu.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Uz terapiju bisfosfonatima zabilježeni su atipični suptrohanterni 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 mesta neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarne zone. Prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez ikakve traume, pri čemu neki bolesnici osjeti 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 svaku bol u natkoljenici, kuku ili preponama, i svakog bolesnika s takvim simptomima treba pregledati na nepotpuni prijelom bedrene kosti.

Hipokalcemija

U bolesnika liječenih Zometom zabilježena je hipokalcemija. Zabilježene su srčane aritmije i neurološki štetni događaji (koji uključuju konvulzije, hipoesteziju i tetaniju) kao posljedica teške hipokalcemije. Bilo je zabilježenih slučajeva teške hipokalcemije koja je zahtijevala hospitalizaciju. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti opasna po život (vidjeti dio 4.8). Savjetuje se oprez kod primjene Zomete 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 Zometom potrebno je odrediti razinu kalcija u serumu i korigirati hipokalcemiju. Bolesnicima je potrebno davati odgovarajuće nadomjestke kalcija i vitamina D.

Zometa sadrži natij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ako se fiziološka otopina (0,9%-tina otopina natrijevog klorida) koristi za razrjeđivanje Zomete prije primjene, tad bi doza primljenog natrija bila viša.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkim se ispitivanjima Zometa 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 Zometa koristi s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima. Potrebno je obratiti pozornost i na mogućnost razvoja hipomagnezemije tijekom liječenja.

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

Savjetuje se oprez kada se Zometa primjenjuje s antiangiogenim lijekovima, budući da je uočeno povećanje incidencije osteonekroze čeljusti u bolesnika koji se istodobno liječe tim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se zoledronatna kiselina u majčino mlijeko. Zometa je kontraindicirana 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 sa strojevima te je stoga potreban oprez kad se tijekom primanja Zomete upravlja vozilima i radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom tri dana nakon primjene Zomete često je zabilježena 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 u roku od nekoliko dana (vidjeti opis odabranih

nuspojava).

Utvrđeni su sljedeći važni rizici primanja Zomete u odobrenim indikacijama: oštećenje funkcije bubrega, osteonekroza čeljusti, reakcija akutne faze, hipokalcemija, fibrilacija atrija, anafilaksija, intersticijska bolest pluća. Učestalost svakog pojedinog utvrđenog rizika navedeni su u Tablici 1.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave navedene u Tablici 1, prikupljene su iz kliničkih ispitivanja i prijava 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).

Poremećaji krv i limfnog sustava	
Često:	Anemija
Manje često:	Trombocitopenija, leukopenija
Rijetko:	Pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često:	Reakcija preosjetljivosti
Rijetko:	Angioneurotski edem
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	Anksioznost, poremećaj spavanja
Rijetko:	Konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Glavobolja
Manje često:	Omaglica, parestezija, disgeuzija, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija
Vrlo rijetko:	Konvulzije, hipoestezija i tetanija (uslijed hipokalcemije)
Poremećaji oka	
Često:	Konjunktivitis
Manje često:	Zamagljen vid, skleritis i upala orbite
Rijetko	Uveitis
Vrlo rijetko	Episkleritis
Srčani poremećaji	
Manje često:	Hipertenzija, hipotenzija, fibrilacija atrija, hipotenzija s posljedičnom sinkopom ili cirkulacijskim kolapsom
Rijetko:	Bradikardija, srčana aritmija (uslijed hipokalcemije)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	Dispneja, kašalj, bronhokonstricija
Rijetko:	Intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	Mučnina, povraćanje, smanjeni apetit
Manje često:	Proljev, zatvor, bol u trbuhi, 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 anatomskeh mesta 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
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često:	Vrućica, gripi nalik sindrom (uključujući umor, tresavicu, malaksalost i crvenilo uz osjećaj vrućine)
Manje često:	Astenija, periferni edem, reakcija na mjestu primjene injekcije (uključujući bol, nadraženost, oteklinu, otvrdnuće), bol u prsištu, povećanje tjelesne težine, anafilaktička reakcija/šok, urtikarija
Rijetko:	Artritis i oticanje zglobova kao simptomi reakcije akutne faze
Pretrage	
Vrlo često:	Hipofosfatemija
Često:	Povećanje kreatinina i ureje u krvi, hipokalcemija
Manje često:	Hipomagnezemija, hipokalemija
Rijetko:	Hiperkalemija, hipernatremija

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje funkcije bubrega

Zometa se povezuje s prijavama poremećaja funkcije bubrega. U analizi objedinjenih podataka o sigurnosti primjene Zomete iz registracijskih ispitivanja za sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zločudnom bolešću koja je zahvatila kosti, sumnjalo se da je učestalost štetnih događaja oštećenja funkcije bubrega povezana sa Zometom (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 Zomete 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, 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 onkološkim bolesnika liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpциju kosti, kao što je Zometa (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 atrija

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 fibrilacije atrija 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. Stopa fibrilacije atrija kao ozbiljnog štetnog događaja bila je 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 Zomete (zoledronatne kiseline) uključujući ispitivanja zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg primijenjene svaka 3-4 tjedna u onkoloških bolesnika. Mechanizam koji je dovodio do povećane incidencije fibrilacije atrija 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, artralgiju i artritis s posljedičnim oticanjem zglobova. Vrijeme nastupa je ≤ 3 dana nakon infuzije Zomete, a reakcija se još zove "sindrom nalik gripi" ili simptomi "nakon doziranja".

Atipični prijelom bedrene kosti

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

Nuspojave povezane s hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan identificiran rizik kod Zomete u odobrenim indikacijama. Na temelju pregleda slučajeva iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet postoji dovoljno dokaza o povezanosti između liječenja Zometom, zabilježenih događaja hipokalcemije i razvoja srčane aritmije kao njene posljedice. Nadalje, postoje dokazi povezanosti između hipokalcemije i sekundarnih neuroloških događaja zabilježenih u tim slučajevima koji uključuju: 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 Zometom 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 životnjama, zoledronatna kiselina inhibirala je resorpciju kosti bez štetnog djelovanja na stvaranje, mineralizaciju ili mehanička svojstva kosti.

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

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

Rezultati kliničkih ispitivanja u sprječavanju koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zločudnom 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)

	Bilo koji koštani događaj (+ hiperkalcemiјa izazvana tumorom)		Prijelomi*		Radioterapija kosti	
	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 koštanim događajem (%)	39	48	16	22	29	34
p-vrijednosti	0,039		0,064		0,173	
Medijan vremena do koštanog događaja (dani)	236	155	ND	ND	424	307
p-vrijednosti	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 su se 4 mg zoledronatne kiseline s pamidronatom u dozi od 90 mg svaka 3 do 4 tjedna u bolesnika s multiplim mijelomom ili karcinomom dojke i najmanje jednom koštanom lezijom. Rezultati su pokazali podjednaku djelotvornost zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg i 90 mg pamidronata u sprječavanju koštanih događaja. Analiza višestrukih događaja pokazala je značajno smanjenje rizika za 16% u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u dozi od 4 mg u usporedbi s bolesnicima koji su primali pamidronat. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 4.

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

	<u>Bilo koji koštan 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-vrijednosti	0,198		0,653		0,037	
Medijan vremena do koštanog događaja (dani)	376	356	ND	714	ND	ND
p-vrijednosti	0,151		0,672		0,026	
Stopa koštanog pobola	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-vrijednosti	0,084		0,614		0,015	
Smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednosti	0,030		NP		NP	

* Uključuje prijelome kralježaka i drugih kostiju

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

ND Nije dosegnuto

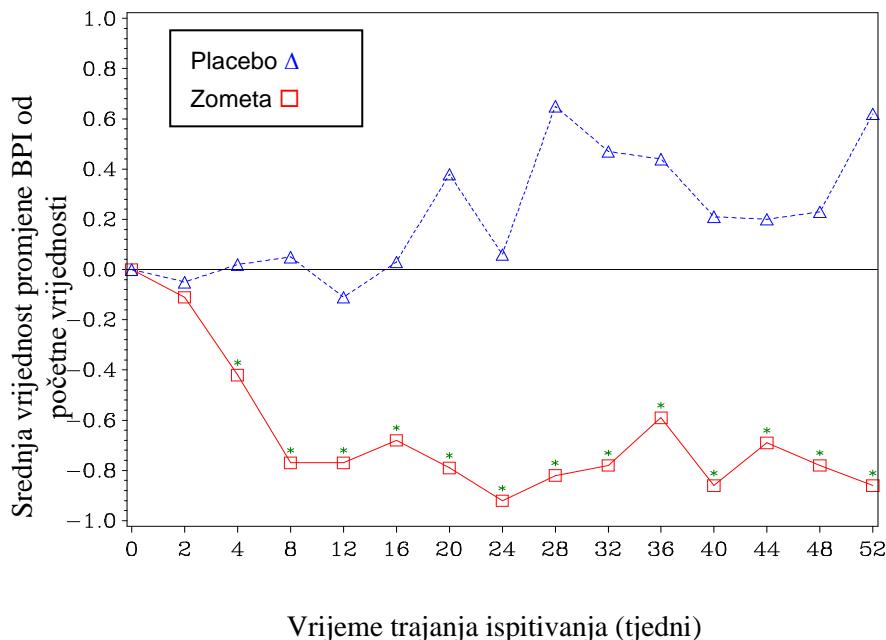
NP Nije primjenjivo

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

Stopa koštanih događaja (događaja po osobi-godini) iznosila je 0,628 u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinsku i 1,096 u skupini na placebo. Udio bolesnika s barem jednim koštanim događajem (isključujući hiperkalcemiju) iznosio je 29,8% u skupini liječenoj zaledronatnom 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 zaledronatnom kiselinom do kraja ispitivanja i bilo je značajno dulje u usporedbi s placeboom ($p=0,007$). Prema analizi višestrukih događaja, zaledronatna kiselina u dozi od 4 mg smanjila je rizik od koštanog događaja za 41% (omjer rizika=0,59, $p=0,019$) u usporedbi s placeboom.

U skupini liječenoj zaledronatnom kiselinom primijećeno je statistički značajno poboljšanje rezultata na ljestvici za mjerjenje boli (engl. *Brief Pain Inventory - BPI*) nakon 4 tjedna i pri svakom sljedećem mjerjenju tijekom ispitivanja u usporedbi s placeboom (Slika 1). Rezultat na ljestvici boli za zaledronatnu kiselinsku 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 боли (BPI) od početne vrijednosti. Označene su statistički značajne razlike ($*p < 0,05$) između dva liječenja (4 mg zoledronatne kiseline 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 obvezan.

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, učinkovite ispitivane doze kretale su se u rasponu od približno 1,2 do 2,5 mg.

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

Tablica 5 Udio potpunih odgovora na terapiju po danu u spojenih TIH ispitivanja

	Dan 4	Dan 7	Dan 10
4 mg zoledronatne kiseline (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
8 mg zoledronatne kiseline (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
90 mg pamidronata (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-vrijednosti uspoređene 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 lijeчењe (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 primjenjene 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 primjenjenog pamidronata u jednom međunarodnom, multicentričnom, randomiziranom ispitivanju otvorenog tipa u dvije terapijske skupine, jedne sa 74 i druge sa 76 bolesnika. Ispitivano liječeњe 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. Producetak 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. Liječeњe 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 zločudnom 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 primijećene u pedijatrijskim bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta¹

Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Glavobolja
Srčani poremećaji	
Često:	Tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često:	Nazofaringitis
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Povraćanje, mučnina
Često:	Bolovi u trbuhi
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	Bol u ekstremitetima, artralgija, 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 Štetni događaji koji nastaju s učestalošću $< 5\%$ bili su medicinski procijenjeni i pokazalo se da su u skladu s dobro utvrđenim sigurnosnim profilom Zomete (vidjeti dio 4.8)

Čini se da je u pedijatrijskim 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 dalnjim infuzijama.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja zoledronatne kiseline u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hiperkalcemije izazvane tumorom i sprječavanju događaja povezanih s koštanim sustavom u bolesnika s uznapredovalom zločudnom 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 primjenjena 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 mjerena.

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

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za zoledronatnu kiselinsku bolesnika s hiperkalcemijom ili bolesnika s 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 predstavlja $75 \pm 33\%$ 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 štetne učinke (NOAEL) u ispitivanjima jednostrukih doza (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.

Reprodukтивna toksičnost

Zoledronatna kiselina primijenjena suputano u dozama $\geq 0,2 \text{ mg/kg}$ 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 ($0,01 \text{ mg/kg}$ tjelesne težine) ispitanoj 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

Bočica s praškom: manitol

natrijev citrat

Ampula s otapalom: voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Kako bi se izbjegle moguće inkompatibilnosti, rekonstituirana otopina Zomete mora se razrijediti s $0,9\% \text{ m/V}$ otopinom natrijevog klorida ili s $5\% \text{ m/V}$ otopinom glukoze.

Lijek se ne smije miješati s infuzijskim otopinama koje sadrže kalcij ili druge dvovalentne katione kao što je Ringerova otopina s laktatom i treba se primijeniti kao pojedinačna intravenska otopina putem odvojene infuzijske linije.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja: S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana i razrijeđena otopina za infuziju treba se primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti duži od 24 sata pri $2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$. Prije primjene rashlađenu otopinu treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja rekonstituirane otopine za infuziju vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica s praškom: bezbojna staklena bočica od 6 ml, staklo hidrolitičke skupine I (Ph. Eur.).

Ampula s otapalom: bezbojna staklena ampula od 5 ml.

Jedinična pakiranja sadrže 1 ili 4 boćice, i 1 ili 4 ampule vode za injekcije.

Višestruka pakiranja sadrže 10 (10 pakiranja po 1+1) bočica i ampula vode za injekcije.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prašak se prvo mora rekonstituirati u bočici s 5 ml vode za injekcije iz priložene ampule. Otapanje mora biti dovršeno prije nego što se izvuče otopina. Količina rekonstituirane otopine koja je potrebna zatim se dodatno razrijedi sa 100 ml otopine za infuziju koja ne sadrži kalcij (0,9% m/V otopine natrijevog klorida ili 5% m/V otopine glukoze).

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

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

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

Zdravstvenim djelatnicima se savjetuje da ne uklanjuju neiskorištenu Zometu putem kanalizacije.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.03.2001.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20.03.2006.

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

Zometa 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, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline 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

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 zločudnom bolešću koja je zahvatila kosti.
- Liječenje odraslih bolesnika s hiperkalcemijom izazvanom tumorom.

4.2 Doziranje i način primjene

Zometu bolesnicima smiju propisivati i primjenjivati samo liječnici s iskustvom u intravenskoj primjeni bisfosfonata. Bolesnicima koji se liječe Zometom potrebno je dati uputu o lijeku i karticu-podsjetnik za bolesnika.

Doziranje

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

Odrasli i starije osobe

Preporučena doza za sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zločudnom 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 Zometom dolazi u obzir tek nakon procjene rizika i koristi od liječenja. Bolesnici s vrijednostima kreatinina u serumu $>400 \text{ } \mu\text{mol/l}$ 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 $<400 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ili $<4,5 \text{ mg/dl}$ (vidjeti dio 4.4).

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

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

U bolesnika s metastazama u kostima koji prije početka liječenja imaju blago do umjerenog oštećenje funkcije bubrega, koje se u ove populacije definira kao CLcr od 30 do 60 ml/min, preporučuje se sljedeća doza Zomete (vidjeti također dio 4.4):

Početni klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza Zomete*
>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 0,66 ($\text{mg} \cdot \text{hr/l}$) (CLcr = 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 Zomete, 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 $0,5 \text{ mg/dl}$ ili $44 \text{ } \mu\text{mol/l}$, u bolesnika s normalnom početnom vrijednošću kreatinina u serumu ($<1,4 \text{ mg/dl}$ ili $<124 \text{ } \mu\text{mol/l}$),
- povišenje vrijednosti kreatinina za $1,0 \text{ mg/dl}$ ili $88 \text{ } \mu\text{mol/l}$, u bolesnika s poremećenom početnom vrijednošću kreatinina ($>1,4 \text{ mg/dl}$ ili $>124 \text{ } \mu\text{mol/l}$).

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Zometa 4 mg koncentrat za otopinu za infuziju, dodatno razrijeđenu u 100 ml (vidjeti dio 6.6), potrebno je dati kao jednokratnu intravensku infuziju u trajanju od najmanje 15 minuta.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuju se snižene doze Zomete (vidjeti dio "Doziranje" iznad i dio 4.4).

Upute za pripremu sniženih doza Zomete

Izvucite odgovarajući volumen koncentrata, kako slijedi:

- 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 natrijevog klorida ili 5% w/v otopine glukoze. Doza se mora primijeniti kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od najmanje 15 minuta.

Koncentrat Zomete 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 Zomete.

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 Zomete kako bi se potvrdilo da su ogovarajuće hidrirani.

Treba izbjegići pretjeranu hidraciju bolesnika s rizikom od srčanog zatajenja.

Nakon početka terapije Zometom 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.

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

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 Zometom 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.

Kao i s drugim bisfosfonatima, zabilježena je povezanost Zomete s poremećajem funkcije bubrega. Čimbenici koji mogu povećati mogućnost pogoršanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojanje oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse liječenja Zometom 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 nekih bolesnika dolazi do povišenja kreatinina u serumu i kod kronične primjene Zomete u dozama koje se preporučuju za sprječavanje koštanih događaja, iako manje često.

Bolesnicima treba provjeriti razinu kreatinina u serumu prije svake primjene doze Zomete. 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 Zomete. S primjenom Zomete smije se nastaviti tek kad se kreatinin u serumu vrati na vrijednosti unutar 10% početne vrijednosti. Liječenje Zometom smije se nastaviti istom dozom koja se davala prije prekida liječenja.

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

- Potentnost bisfosfonata (veći rizik kod visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) 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.
- Bolest zubiju u anamnezi, lošu oralnu higijenu, periodontalnu bolest, invazivne zahvate na zubima (npr. vađenje zuba) i zubnu protezu koja loše prijanja.

Tijekom liječenja Zometom 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 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 anatomskeh 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 anatomskeh mjesta, uključujući kuk i bedrenu kost, koje su bile prijavljene pretežno u odraslih bolesnika oboljelih od raka liječenih Zometom.

Mišićno-koštani bolovi

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su uzimali Zometu 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 dijelu tih bolesnika simptomi su se vratili nakon ponovnog izlaganja Zometi ili drugom bisfosfonatu.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Uz terapiju bisfosfonatima zabilježeni su atipični suptrohanterni 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 osjeti 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 svaku bol u natkoljenici, kuku ili preponama, i svakog bolesnika s takvim simptomima treba pregledati na nepotpuni prijelom bedrene kosti.

Hipokalcemija

U bolesnika liječenih Zometom zabilježena je hipokalcemija. Zabilježene su srčane aritmije i neurološki štetni događaji (koji uključuju konvulzije, hipoesteziju i tetaniju) kao posljedica teške hipokalcemije. Bilo je zabilježenih slučajeva teške hipokalcemije koja je zahtijevala hospitalizaciju. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti opasna po život (vidjeti dio 4.8). Savjetuje se oprez kod primjene Zomete 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 Zometom potrebno je odrediti razinu kalcija u serumu i korigirati hipokalcemiju. Bolesnicima je potrebno davati odgovarajuće nadomjestke kalcija i vitamina D.

Zometa sadrži natij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ako se fiziološka otopina (0,9%-tina otopina natrijevog klorida) koristi za razrjeđivanje Zomete prije

primjene, tada bi doza primljenog natrija bila viša.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkim se ispitivanjima Zometa 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 Zometa koristi s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima. Potrebno je obratiti pozornost i na mogućnost razvoja hipomagnezemije tijekom liječenja.

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

Savjetuje se oprez kada se Zometa primjenjuje s antiangiogenim lijekovima, budući da je uočeno povećanje incidencije osteonekroze čeljusti u bolesnika koji se istodobno liječe tim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se zoledronatna kiselina u majčino mlijeko. Zometa je kontraindicirana 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 sa strojevima te je stoga potreban oprez kad se tijekom primanja Zomete upravlja vozilima i radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom tri dana nakon primjene Zomete često je zabilježena 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 u roku od nekoliko dana (vidjeti opis odabranih nuspojava).

Utvrđeni su sljedeći važni rizici primanja Zomete u odobrenim indikacijama: oštećenje funkcije bubrega, osteonekroza čeljusti, reakcija akutne faze, hipokalcemija, fibrilacija atrija, anafilaksija, intersticijska bolest pluća. Učestalost svakog pojedinog utvrđenog rizika navedeni su u Tablici 1.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave navedene u Tablici 1, prikupljene su iz kliničkih ispitivanja i prijava 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 $< 1/10\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	Anemija
Manje često:	Trombocitopenija, leukopenija
Rijetko:	Pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često:	Reakcija preosjetljivosti
Rijetko:	Angioneurotski edem
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	Anksioznost, poremećaj spavanja
Rijetko:	Konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Glavobolja
Manje često:	Omaglica, parestezija, disgeuzija, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija
Vrlo rijetko:	Konvulzije, hipoestezija i tetanija (uslijed hipokalcemije)
Poremećaji oka	
Često:	Konjunktivitis
Manje često:	Zamagljen vid, skleritis i upala orbite
Rijetko	Uveitis
Vrlo rijetko	Episkleritis
Srčani poremećaji	
Manje često:	Hipertenzija, hipotenzija, fibrilacija atrija, hipotenzija s posljedičnom sinkopom ili cirkulacijskim kolapsom
Rijetko:	Bradikardija, srčana aritmija (uslijed hipokalcemije)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsa	
Manje često:	Dispneja, kašalj, bronhokonstrikcija
Rijetko:	Intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	Mučnina, povraćanje, smanjeni apetit
Manje često:	Proljev, zatvor, bol u trbuhi, 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

Manje često:	bolovi Mišićni spazmi, osteonekroza čeljusti
Vrlo rijetko:	Osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata) i drugih anatomske mesta 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
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često:	Vrućica, gripi nalik sindrom (uključujući umor, tresavicu, malaksalost i crvenilo uz osjećaj vrućine)
Manje često:	Astenija, periferni edem, reakcija na mjestu primjene injekcije (uključujući bol, nadraženost, oteklinu, otvrdnuće), bol u prsištu, povećanje tjelesne težine, anafilaktička reakcija/šok, urtikarija
Rijetko:	Artritis i oticanje zglobova kao simptomi reakcije akutne faze
Pretrage	
Vrlo često:	Hipofosfatemija
Često:	Povećanje kreatinina i ureje u krvi, hipokalcemija
Manje često:	Hipomagnezemija, hipokalemija
Rijetko:	Hiperkalemija, hipernatremija

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje funkcije bubrega

Zometa se povezuje s prijavama poremećaja funkcije bubrega. U analizi objedinjenih podataka o sigurnosti primjene Zomete iz registracijskih ispitivanja za sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zločudnom bolešću koja je zahvatila kosti, sumnjalo se da je učestalost štetnih događaja oštećenja funkcije bubrega povezana sa Zometom (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 Zomete 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, 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 onkološkim bolesnika liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je Zometa (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 atrija

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 fibrilacije atrija 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. Stopa fibrilacije atrija kao ozbiljnog štetnog događaja bila je 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 primjećena u drugim ispitivanjima Zomete (zoledronatne kiseline) uključujući ispitivanja zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg primijenjene svaka 3-4 tjedna u onkološkim bolesnika. Mehanizam koji je dovodio do povećane incidencije fibrilacije atrija 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, artralgiju i artritis s posljedičnim oticanjem zglobova. Vrijeme nastupa je ≤ 3 dana nakon infuzije Zomete, a reakcija se još zove "sindrom nalik gripi" ili simptomi "nakon doziranja".

Atipični prijelom bedrene kosti

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

Nuspojave povezane s hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan identificiran rizik kod Zomete u odobrenim indikacijama. Na temelju pregleda slučajeva iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet postoji dovoljno dokaza o povezanosti između liječenja Zometom, zabilježenih događaja hipokalcemije i razvoja srčane aritmije kao njene posljedice. Nadalje, postoje dokazi povezanosti između hipokalcemije i sekundarnih neuroloških događaja zabilježenih u tim slučajevima koji uključuju: 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 Zometom 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 cijelokupnoj djelotvornosti u liječenju metastatske koštane bolesti. U nekliničkim ispitivanjima pokazala je sljedeća svojstva:

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

- *in vitro*: inhibicija proliferacije osteoblasta, izravno citostatsko i proapoptotsko djelovanje na tumorske stanice, sinergistički citostatski učinak s drugim antitumorskim lijekovima, antiadhezivno/antiinvazivno djelovanje.

Rezultati kliničkih ispitivanja u sprječavanju koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zločudnom 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 koštni 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 koštanim događajem (%)	39	48	16	22	29	34
p-vrijednosti	0,039		0,064		0,173	
Medijan vremena do koštanog događaja (dani)	236	155	ND	ND	424	307
p-vrijednosti	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 su se 4 mg zoledronatne kiseline s pamidronatom u dozi od 90 mg svaka 3 do 4 tjedna u bolesnika s multiplim mijelomom ili karcinomom dojke i najmanje jednom koštanom lezijom. Rezultati su pokazali podjednaku djelotvornost zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg i 90 mg pamidronata u sprječavanju koštanih događaja. Analiza višestrukih događaja pokazala je značajno smanjenje rizika za 16% u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u dozi od 4 mg u usporedbi s bolesnicima koji su primali pamidronat. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 4.

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

	<u>Bilo koji koštan 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-vrijednosti	0,198		0,653		0,037	
Medijan vremena do koštanog događaja (dani)	376	356	ND	714	ND	ND
p-vrijednosti	0,151		0,672		0,026	
Stopa koštanog pobola	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-vrijednosti	0,084		0,614		0,015	
Smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednosti	0,030		NP		NP	

* Uključuje prijelome kralježaka i drugih kostiju

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

ND Nije dosegnuto

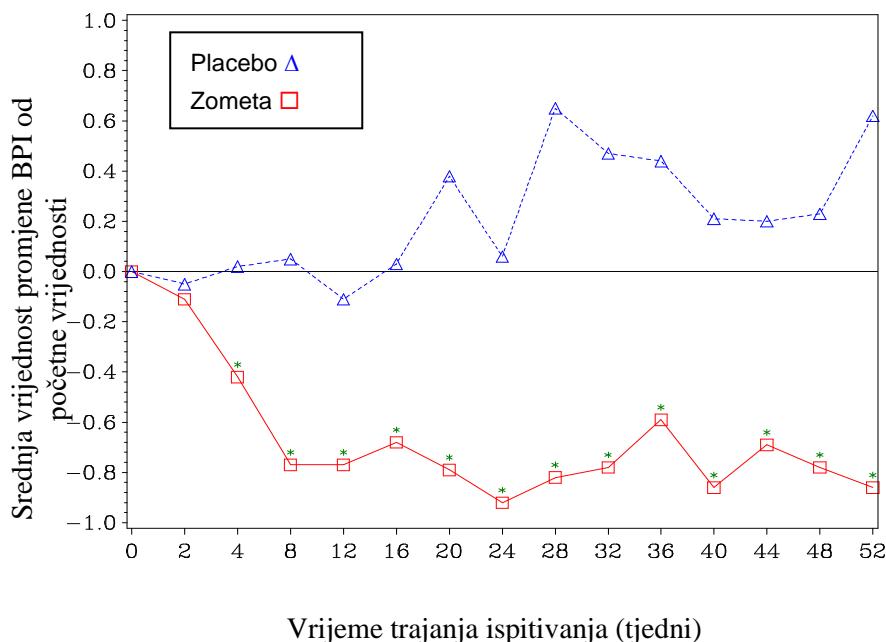
NP Nije primjenjivo

Zoledronatna kiselina od 4 mg također se ispitivala u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u 228 bolesnika s potvrđenim koštanim metastazama karcinoma dojke da bi se procijenio učinak 4 mg zoledronatne kiseline na omjer stope koštanih događaja izračunatog kao ukupni broj koštanih događaja (bez hiperkalcemije i prilagođen s obzirom na prethodne prijelome) podijeljen s ukupnim rizičnim razdobljem. Bolesnici su primali 4 mg zoledronatne kiseline ili placebo svaka četiri tjedna tijekom jedne godine. Bolesnici su bili podjednako raspodijeljeni u skupinu koja je primala zoledronatnu kiselinsku 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 zaledronatnom 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 zaledronatnom kiselinom do kraja ispitivanja i bilo je značajno dulje u usporedbi s placeboom ($p=0,007$). 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 placeboom.

U skupini liječenoj zaledronatnom kiselinom primijećeno je statistički značajno poboljšanje rezultata na ljestvici za mjerjenje boli (engl. *Brief Pain Inventory - BPI*) nakon 4 tjedna i pri svakom sljedećem mjerjenju tijekom ispitivanja u usporedbi s placeboom (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 боли (BPI) od početne vrijednosti. Označene su statistički značajne razlike ($*p < 0,05$) između dva liječenja (4 mg zoledronatne kiseline 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 obvezan.

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, učinkovite ispitivane doze kretale su se u rasponu od približno 1,2 do 2,5 mg.

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

Tablica 5 Udio potpunih odgovora na terapiju po danu u spojenih TIH ispitivanja

	Dan 4	Dan 7	Dan 10
4 mg zoledronatne kiseline (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
8 mg zoledronatne kiseline (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
90 mg pamidronata (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

*p-vrijednosti uspoređene 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 lijeчењe (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 liječeњe 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. Producetak 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 liječeњa. Liječeњe 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 zločudnom 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 $< 1/10\,000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 6 Nuspojave primijećene u pedijatrijskim bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta¹

Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Glavobolja
Srčani poremećaji	
Često:	Tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često:	Nazofaringitis
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Povraćanje, mučnina
Često:	Bolovi u trbuhu
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	Bol u ekstremitetima, artralgija, 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 Štetni događaji koji nastaju s učestalošću $< 5\%$ bili su medicinski procijenjeni i pokazalo se da su u skladu s dobro utvrđenim sigurnosnim profilom Zomete (vidjeti dio 4.8)

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

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja zoledronatne kiseline u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hiperkalcemije izazvane tumorom i sprječavanju događaja povezanih s koštanim sustavom u bolesnika s uznapredovalom zločudnom 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 primjenjena 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, $39 \pm 16\%$ primjenjene 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%-tно sniženje koncentracije zoledronatne kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo nikakvog učinka na površinu ispod krivulje koncentracije u plazmi u vremenu mjerena.

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

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za zoledronatnu kiselinsku bolesniku s hiperkalcemijom ili bolesniku s insuficijencijom jetre. Zoledronatna kiselina ne inhibira ljudske P450 enzime *in vitro*, ne metabolizira se, a u ispitivanjima na životinjama <3% primjenjene 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 predstavlja 75±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 primjenjena supkutano u štakora i doza od 0,005 mg/kg primjenjena 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 spongiosa u metaphizama 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 štetne učinke (NOAEL)

u ispitivanjima jednostrukih doze (1,6 mg/kg) i višestrukih doza u trajanju do jednog mjeseca (0,06 - 0,6 mg/kg na dan) nije imala učinke na bubrege pri dozama jednakima ili višima od najviše terapijske doze namijenjene ljudima. Dugotrajna ponovna primjena doza koje se približavaju najvišoj terapijskoj dozi zoledronatne kiseline u ljudi proizvela je toksične učinke na drugim organima, uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, slezenu i pluća te promjene na mjestu primjene intravenske injekcije.

Reproduktivna toksičnost

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

Mutagenost i 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
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Kako bi se izbjegle moguće inkompatibilnosti, koncentrat Zomete mora se razrijediti s 0,9% *m/V* otopinom natrijevog klorida ili s 5% *m/V* otopinom glukoze.

Lijek se ne smije miješati s infuzijskim otopinama koje sadrže kalcij ili druge dvovalentne katione kao što je Ringerova otopina s laktatom i treba se primijeniti kao pojedinačna intravenska otopina putem odvojene infuzijske linije.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon razrjeđivanja: S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena otopina za infuziju treba se primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti duži od 24 sata pri 2°C – 8°C. Prije primjene rashlađenu otopinu treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Uvjete čuvanja rekonstituirane otopine za infuziju vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica: plastična bočica od 5 ml izrađena od prozirnog, bezbojnog cikloolefinskog kopolimera s bromobutilnim gumenim čepom obloženim fluoropolimerom i aluminijskom kapicom s plastičnim „flip-off“ dijelom.

Jedinična pakiranja sadrže 1 ili 4 bočice.

Višestruka pakiranja sadrže 10 (10 pakiranja po 1) bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene, 5,0 ml koncentrata iz jedne boćice ili izvučen potrebnii volumen koncentrata mora se dodatno razrijediti sa 100 ml infuzijske otopine koja ne sadrži kalcij (0,9% m/V otopina natrijevog klorida ili 5% m/V otopina glukoze).

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

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

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

Zdravstvenim djelatnicima se savjetuje da ne uklanjuju neiskorištenu Zometu putem kanalizacije.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Phoenix Labs Unlimited Company

Suite 12, Bunkilla Plaza

Bracetown Business Park

Clonee, County Meath

Irska

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

EU/1/01/176/004-006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24.03.2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20.03.2006.

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

Zometa 4 mg/100 ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline 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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Zometu bolesnicima smiju propisivati i primjenjivati samo liječnici s iskustvom u intravenskoj primjeni bisfosfonata. Bolesnicima koji se liječe Zometom potrebno je dati uputu o lijeku i karticu-podsjetnik za bolesnika.

Doziranje

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

Odrasli i starije osobe

Preporučena doza za sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zločudnom 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 Zometom 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 Zometom u bolesnika s multiplim mijelomom ili solidnim tumorom koji je metastazirao u kosti, potrebno je odrediti vrijednosti kreatinina u serumu i klirens kreatinina (CLcr). Klirens kreatinina izračunava se pomoću Cockcroft-Gaultove formule. Zometa se ne preporučuje u bolesnika koji prije početka liječenja imaju teško oštećenje funkcije bubrega, koje se u ove populacije definira kao CLcr $<30 \text{ ml/min}$. Bolesnici s vrijednošću kreatinina u serumu $>265 \mu\text{mol/l}$ ili $>3,0 \text{ mg/dl}$ bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja sa Zometom.

U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (definiranom kao CLcr veći od 60 ml/min) zoledronatna kiselina $4 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ otopina za infuziju može se primijeniti izravno bez ikakvog dodatnog razrjeđivanja. U bolesnika s metastazama u kostima koji prije početka liječenja imaju blago do umjerenog oštećenja funkcije bubrega, definirano u ove populacije kao klirens kreatinina od 30 do 60 ml/min , preporučuje se smanjena doza Zomete (vidjeti također dio 4.4).

Početni klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza Zomete*
>60	$4,0 \text{ mg}$ zoledronatne kiseline
50–60	$3,5 \text{ mg}^*$ zoledronatne kiseline
40–49	$3,3 \text{ mg}^*$ zoledronatne kiseline
30–39	$3,0 \text{ mg}^*$ zoledronatne kiseline

* Doze su izračunate uz pretpostavku da je ciljni AUC $0,66 (\text{mg}\cdot\text{hr/l})$ (CLcr = 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 Zomete, 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 $0,5 \text{ mg/dl}$ 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 $1,0 \text{ mg/dl}$ 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 Zometom nastavljeno tek kad se kreatinin vratio na vrijednosti unutar 10% početne vrijednosti (vidjeti dio 4.4). Liječenje Zometom treba nastaviti istom dozom koja se davala prije prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Zometa $4 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ otopinu za infuziju potrebno je dati kao jednokratnu intravensku infuziju u trajanju od najmanje 15 minuta.

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

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega preporučuju se snižene doze Zomete (vidjeti dio "Doziranje" iznad i dio 4.4).

Za pripremu sniženih doza za bolesnike s početnim klirensom kreatinina ≤ 60 ml/min, vidjeti Tablicu 1 niže. Izvucite navedeni volumen Zometa otopine za infuziju iz boce i zamijenite ga jednakim volumenom sterilne otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%), ili 5% otopinom glukoze za injekciju.

Tablica 1 Priprema sniženih doza Zometa 4 mg/100 ml otopine za infuziju

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

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

Bolesnici moraju biti dobro hidrirani prije i nakon primjene Zomete.

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 Zomete kako bi se potvrdilo da su ogovarajuće hidrirani.

Treba izbjegći pretjeranu hidraciju bolesnika s rizikom od srčanog zatajenja.

Nakon početka terapije Zometom 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.

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

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 Zometom 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.

Kao i drugim bisfosfonatima, zabilježena je povezanost Zomete s poremećajem funkcije bubrega. Čimbenici koji mogu povećati mogućnost pogoršanja funkcije bubrega uključuju dehidraciju, postojeće oštećenje funkcije bubrega, višestruke cikluse liječenja Zometom 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 nekih bolesnika dolazi do povišenja kreatinina u serumu i kod kronične primjene Zomete u dozama koje se preporučuju za sprječavanje koštanih događaja, iako manje često.

Bolesnicima treba provjeriti razinu kreatinina u serumu prije svake primjene doze Zomete. 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 Zomete. S primjenom Zomete smije se nastaviti tek kad se kreatinin u serumu vrati na vrijednosti unutar 10% početne vrijednosti. Liječenje Zometom smije se nastaviti istom dozom koja se davala prije prekida liječenja.

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

- Potentnost bisfosfonata (veći rizik kod visoko potentnih spojeva), put primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) 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.
- Bolest zubiju u anamnezi, lošu oralnu higijenu, periodontalnu bolest, invazivne zahvate na zubima (npr. vađenje zuba) i zubnu protezu koja loše prijanja.

Tijekom liječenja Zometom 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 cijeple ili iscijedak. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene zoledronatne kiseline. Kod bolesnika koji razviju osteonekrozu čeljusti za vrijeme terapije bisfosfonatima, stomatološki kirurski 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 anatomskeh mesta

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 anatomskeh mesta, uključujući kuk i bedrenu kost, koje su bile prijavljene pretežno u odraslih bolesnika oboljelih od raka liječenih Zometom.

Mišićno-koštani bolovi

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su uzimali Zometu 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 dijelu tih bolesnika simptomi su se vratili nakon ponovnog izlaganja Zometi ili drugom bisfosfonatu.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Uz terapiju bisfosfonatima zabilježeni su atipični suptrohanterni 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 mesta 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 svaku bol u natkoljenici, kuku ili preponama, i svakog bolesnika s takvim simptomima treba pregledati na nepotpuni prijelom bedrene kosti.

Hipokalcemija

U bolesnika liječenih Zometom zabilježena je hipokalcemija. Zabilježene su srčane aritmije i neurološki štetni događaji (koji uključuju konvulzije, hipoesteziju i tetaniju) kao posljedica teške hipokalcemije. Bilo je zabilježenih slučajeva teške hipokalcemije koja je zahtijevala hospitalizaciju. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti opasna po život (vidjeti dio 4.8). Savjetuje se oprez kod

primjene Zomete 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 Zometom potrebno je odrediti razinu kalcija u serumu i korigirati hipokalcemiju. Bolesnicima je potrebno davati odgovarajuće nadomjestke kalcija i vitamina D.

Zometa sadrži natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkim se ispitivanjima Zometa 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 Zometa koristi s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima. Potrebno je obratiti pozornost i na mogućnost razvoja hipomagnezemije tijekom liječenja.

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

Savjetuje se oprez kada se Zometa primjenjuje s antiangiogenim lijekovima, budući da je uočeno povećanje incidencije osteonekroze čeljusti u bolesnika koji se istodobno liječe tim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se zoledronatna kiselina u majčino mlijeko. Zometa je kontraindicirana 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 sa

strojevima te je stoga potreban oprez kad se tijekom primanja Zomete upravlja vozilima i radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom tri dana nakon primjene Zomete često je zabilježena 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 u roku od nekoliko dana (vidjeti opis odabralih nuspojava).

Utvrđeni su sljedeći važni rizici primanja Zomete u odobrenim indikacijama: oštećenje funkcije bubrega, osteonekroza čeljusti, reakcija akutne faze, hipokalcemija, fibrilacija atrija, anafilaksija, intersticijska bolest pluća. Učestalost svakog pojedinog utvrđenog rizika navedeni su u Tablici 2.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave navedene u Tablici 2, prikupljene su iz kliničkih ispitivanja i prijava 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).

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	Anemija
Manje često:	Trombocitopenija, leukopenija
Rijetko:	Pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često:	Reakcija preosjetljivosti
Rijetko:	Angioneurotski edem
Psihijatrijski poremećaji	
Manje često:	Anksioznost, poremećaj spavanja
Rijetko:	Konfuzija
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Glavobolja
Manje često:	Omaglica, parestezija, disgeuzija, hipoestezija, hiperestezija, tremor, somnolencija
Vrlo rijetko:	Konvulzije, hipoestezija i tetanija (uslijed hipokalcemije)
Poremećaji oka	
Često:	Konjunktivitis
Manje često:	Zamagljen vid, skleritis i upala orbite
Rijetko	Uveitis
Vrlo rijetko	Episkleritis
Srčani poremećaji	
Manje često:	Hipertenzija, hipotenzija, fibrilacija atrija, hipotenzija s posljedičnom sinkopom ili cirkulacijskim kolapsom
Rijetko:	Bradikardija, srčana aritmija (uslijed hipokalcemije)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	Dispneja, kašalj, bronhokonstrikcija
Rijetko:	Intersticijska bolest pluća

Poremećaji probavnog sustava	
Često:	Mučnina, povraćanje, smanjeni apetit
Manje često:	Proljev, zatvor, bol 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 anatomskeh mesta 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
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često:	Vrućica, gripi nalik sindrom (uključujući umor, tresavicu, malaksalost i crvenilo uz osjećaj vrućine)
Manje često:	Astenija, periferni edem, reakcija na mjestu primjene injekcije (uključujući bol, nadraženost, oteklinu, otvrdnuće), bol u prsištu, povećanje tjelesne težine, anafilaktička reakcija/šok, urtikarija
Rijetko:	Artritis i oticanje zglobova kao simptomi reakcije akutne faze
Pretrage	
Vrlo često:	Hipofosfatemija
Često:	Povećanje kreatinina i ureje u krvi, hipokalcemija
Manje često:	Hipomagnezemija, hipokalemija
Rijetko:	Hiperkalemija, hipernatremija

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje funkcije bubrega

Zometa se povezuje s prijavama poremećaja funkcije bubrega. U analizi objedinjenih podataka o sigurnosti primjene Zomete iz registracijskih ispitivanja za sprječavanje koštanih događaja u bolesnika s uznapredovalom zločudnom bolešcu koja je zahvatila kosti, sumnjalo se da je učestalost štetnih događaja oštećenja funkcije bubrega povezana sa Zometom (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 Zomete 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, 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 onkološkim bolesnika liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je Zometa (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 atrija

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 fibrilacije atrija 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. Stopa fibrilacije atrija kao ozbiljnog štetnog događaja bila je 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 Zomete (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 atrija 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, artralgiju i arthritis s posljedičnim oticanjem zglobova. Vrijeme nastupa je ≤ 3 dana nakon infuzije Zomete, a reakcija se još zove "sindrom nalik gripi" ili simptomi "nakon doziranja".

Atipični prijelom bedrene kosti

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

Nuspojave povezane s hipokalcemijom

Hipokalcemija je važan identificiran rizik kod Zomete u odobrenim indikacijama. Na temelju pregleda slučajeva iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet postoji dovoljno dokaza o povezanosti između liječenja Zometom, zabilježenih događaja hipokalcemije i razvoja srčane aritmije kao njene posljedice. Nadalje, postoje dokazi povezanosti između hipokalcemije i sekundarnih neuroloških događaja zabilježenih u tim slučajevima koji uključuju: 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 Zometom 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 cijelokupnoj djelotvornosti u liječenju metastatske koštane bolesti. U nekliničkim ispitivanjima pokazala je sljedeća svojstva:

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

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

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

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

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

	<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 4 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 koštanim događajem (%)	39	48	16	22	29	34
p-vrijednosti	0,039		0,064		0,173	
Medijan vremena do koštanog događaja (dani)	236	155	ND	ND	424	307
p-vrijednosti	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 su se 4 mg zoledronatne kiseline s pamidronatom u dozi od 90 mg svaka 3 do 4 tjedna u bolesnika s multiplim mijelomom ili karcinomom dojke i najmanje jednom koštanom lezijom. Rezultati su pokazali podjednaku djelotvornost zoledronatne kiseline u dozi od 4 mg i 90 mg pamidronata u sprječavanju koštanih događaja. Analiza višestrukih događaja pokazala je značajno smanjenje rizika za 16% u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u dozi od 4 mg u usporedbi s bolesnicima koji su primali pamidronat. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 5.

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

	<u>Bilo koji koštan 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-vrijednosti	0,198		0,653		0,037	
Medijan vremena do koštanog događaja (dani)	376	356	ND	714	ND	ND
p-vrijednosti	0,151		0,672		0,026	
Stopa koštanog pobola	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-vrijednosti	0,084		0,614		0,015	
Smanjenje rizika od višestrukih događaja** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
p-vrijednosti	0,030		NP		NP	

* Uključuje prijelome kralježaka i drugih kostiju

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

ND Nije dosegnuto

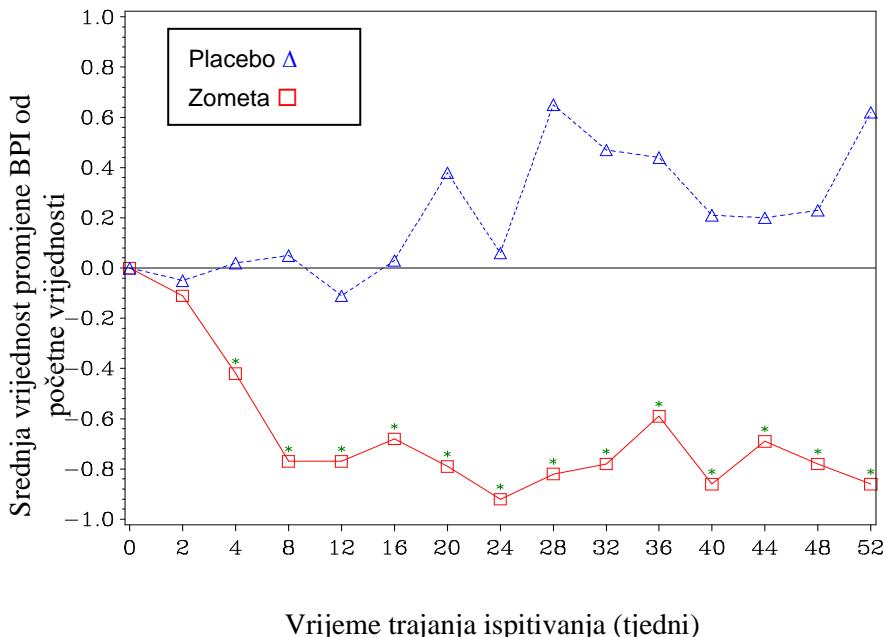
NP Nije primjenjivo

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

Stopa koštanih događaja (događaja po osobi-godini) iznosila je 0,628 u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinsku i 1,096 u skupini na placebo. Udio bolesnika s barem jednim koštanim događajem (isključujući hiperkalcemiju) iznosio je 29,8% u skupini liječenoj zaledronatnom 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 zaledronatnom kiselinom do kraja ispitivanja i bilo je značajno dulje u usporedbi s placeboom ($p=0,007$). Prema analizi višestrukih događaja, zaledronatna kiselina u dozi od 4 mg smanjila je rizik od koštanog događaja za 41% (omjer rizika=0,59, $p=0,019$) u usporedbi s placeboom.

U skupini liječenoj zaledronatnom kiselinom primijećeno je statistički značajno poboljšanje rezultata na ljestvici za mjerjenje boli (engl. *Brief Pain Inventory - BPI*) nakon 4 tjedna i pri svakom sljedećem mjerjenju tijekom ispitivanja u usporedbi s placeboom (Slika 1). Rezultat na ljestvici boli za zaledronatnu kiselinsku 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 боли (BPI) od početne vrijednosti. Označene su statistički značajne razlike ($*p < 0,05$) između dva liječenja (4 mg zoledronatne kiseline 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 obvezan.

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, učinkovite ispitivane doze kretale su se u rasponu od približno 1,2 do 2,5 mg.

Da bi se procijenili učinci 4 mg zoledronatne kiseline u usporedbi s 90 mg pamidronata, u unaprijed planiranoj analizi kombinirali su se rezultati dva glavna multicentrična ispitivanja u bolesnika s

hiperkalcemijom izazvanom tumorom. Pronašla se brža normalizacija korigiranog kalcija u serumu 4. dana za 8 mg zoledronatne kiseline i 7. dana kod doze 4 mg i 8 mg. Bile su primijećene sljedeće stope odgovora:

Tablica 6 Udio potpunih odgovora na terapiju po danu u spojenih TIH ispitivanja

	Dan 4	Dan 7	Dan 10
4 mg zoledronatne kiseline (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
8 mg zoledronatne kiseline (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
90 mg pamidronata (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

*p-vrijednosti uspoređene 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 primjenjenog pamidronata u jednom međunarodnom, multicentričnom, randomiziranim 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. Producetak 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 zločudnom 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 $< 1/10\,000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 7 Nuspojave primijećene u pedijatrijskih bolesnika s teškim oblikom osteogenesis imperfecta¹

Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Glavobolja
Srčani poremećaji	
Često:	Tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često:	Nazofaringitis
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Povraćanje, mučnina
Često:	Bolovi u trbuhi
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	Bol u ekstremitetima, artralgija, 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 Šteti događaji koji nastaju s učestalošću $< 5\%$ bili su medicinski procijenjeni i pokazalo se da su u skladu s dobro utvrđenim sigurnosnim profilom Zomete (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 neobjasnjene tahikardije u odnosu na pamidronat, ali ta se razlika smanjila s dalnjim infuzijama.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja zoledronatne kiseline u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hiperkalcemije izazvane tumorom i sprječavanju događaja povezanih s koštanim sustavom u bolesnika s uznapredovalom zločudnom 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, $39 \pm 16\%$ primjenjene 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%-tно sniženje koncentracije zoledronatne kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo nikakvog učinka na površinu ispod krivulje koncentracije u plazmi u vremenu mjerena.

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 s insuficijencijom jetre. Zoledronatna kiselina ne inhibira ljudske P450 enzime *in vitro*, ne metabolizira se, a u ispitivanjima na životinjama <3% primjenjene 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 predstavlja 75±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 primjenjena supkutano u štakora i doza od 0,005 mg/kg primjenjena 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 štetne učinke (NOAEL) u ispitivanjima jednostrukih doza (1,6 mg/kg) i višestrukih doza u trajanju do jednog mjeseca (0,06 - 0,6 mg/kg na dan) nije imala učinke na bubrege pri dozama jednakima ili višima od najviše terapijske doze namijenjene ljudima. Dugotrajna ponovna primjena doza koje se približavaju najvišoj terapijskoj dozi zoledronatne kiseline u ljudi proizvela je toksične učinke na drugim organima, uključujući gastrointestinalni trakt, jetru, slezenu i pluća te promjene na mjestu primjene intravenske injekcije.

Reproduktivna toksičnost

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

Mutagenost i kancerogenost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek ne smije doći u dodir s otopinama koje sadrže kalcij i ne smije se miješati ni davati intravenski ni s jednim drugim lijekom kroz istu infuzijsku liniju.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena boca: 3 godine.

Nakon prvog otvaranja: S mikrobiološkog stajališta, 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 pri $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$. Prije primjene rashlađenu otopinu treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu.

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

100 ml otopine u prozirnoj, bezbojnoj, plastičnoj (cikloolefinski kopolimer) boci zatvorenoj s bromobutilnim gumenim čepom obloženim fluorougljičnim polimerom i aluminijskom kapicom s polipropilenskim „flip-off“ dijelom.

Jedinična pakiranja sadrže 1 bocu.

Višestruka pakiranja sadrže 4 (4x 1) ili 5 (5x 1) boca.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dodatne informacije o rukovanju Zometom, uključujući upute za pripremu sniženih doza korištenjem boce Zomete spremne za uporabu, nalaze se u dijelu 4.2.

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

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

Zdravstvenim djelatnicima se savjetuje da ne uklanjuju neiskorištenu Zometu putem kanalizacije.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Phoenix Labs Unlimited Company

Suite 12, Bunkilla Plaza

Bracetown Business Park

Clonee, County Meath

Irska

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

EU/1/01/176/007-9

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.03.2001.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20.03.2006.

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Austrija

Ili

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Španjolska

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 rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem 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 I 1 AMPULU KAO JEDINIČNO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

KUTIJA ZA 4 BOČICE I 4 AMPULE KAO JEDINIČNO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Zometa 4 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol i natrijev citrat.
Ampula s otapalom sadrži vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za infuziju

Jedna bočica s 4 mg
Jedna ampula s 5 ml otapala
Četiri boćice s 4 mg
Četiri ampule s 5 ml otapala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Primijeniti odmah nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

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 valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irsko

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

EU/1/01/176/001	1 boćica i 1 ampula
EU/1/01/176/002	4 boćice i 4 ampule

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

Molimo ovdje otvorite

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 1 BOČICU I 1 AMPULU KAO MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Zometa 4 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol i natrijev citrat.
Ampula s otapalom sadrži vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za infuziju

Jedna bočica s 4 mg
Jedna ampula s 5 ml otapala
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje se sastoji od deset pakiranja, od kojih svako sadrži po jednu bočicu i jednu ampulu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Primijeniti odmah nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

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 valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irска

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

EU/1/01/176/003

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

Molimo ovdje otvorite

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NALJEPNICA NA OMOTU NA VIŠESTRUKIM PAKIRANJIMA ZAMOTANIMA U FOLIJU
(UKLJUČUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Zometa 4 mg prašak i otapalo za otopinu za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol i natrijev citrat.
Ampula s otapalom sadrži vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za infuziju

Višestruko pakiranje koje se sastoji od deset pakiranja, od kojih svako sadrži po jednu bočicu i jednu ampulu s 5 ml otapala.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Primijeniti odmah nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

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 valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irsko

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

EU/1/01/176/003

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****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 NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Zometa 4 mg prašak za otopinu za infuziju
zoledronatna kiselina
Samo za primjenu u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**6. DRUGO**

Rekonstituirana otopina je stabilna 24 sata pri 2°C – 8°C.

Logo nositelja odobrenja

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA AMPULU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Zometu
Voda za injekcije 5 ml

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Upotrijebiti cijeli sadržaj.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 1 BOČICU KAO JEDINIČNO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)
KUTIJA ZA 4 BOĆICE KAO JEDINIČNO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, natrijev citrat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica s 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju
Četiri boćice s 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Primijeniti odmah nakon razrjeđivanja.

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 valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irsko

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

EU/1/01/176/004	1 bočica
EU/1/01/176/005	4 boćice

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

Molimo ovdje otvorite

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenuvođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA 1 BOČICU KAO MEĐUPAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, natrijev citrat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Koncentrat za otopinu za infuziju**

Jedna bočica s 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje se sastoji od deset pakiranja, od kojih svako sadrži po jednu
bočicu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

**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

Primijeniti odmah nakon razrjeđivanja.

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 valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irsko

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

EU/1/01/176/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

Molimo ovdje otvorite

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**NALJEPNICA NA OMOTU NA VIŠESTRUKIM PAKIRANJIMA ZAMOTANIMA U FOLIJU
(UKLJUČUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, natrijev citrat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica s 5 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Višestruko pakiranje koje se sastoji od deset pakiranja, od kojih svako sadrži po jednu bočicu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena u venu.

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

Primijeniti odmah nakon razrjeđivanja.

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 valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irsko

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

EU/1/01/176/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****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 NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju
zoledronatna kiselina
Samo za primjenu u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**6. DRUGO**

Logo nositelja odobrenja

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Zometa 4 mg/100 ml otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna boca sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, natrijev citrat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

1 boca, 100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Primjeniti odmah nakon prvog otvaranja.

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 valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irsko

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

EU/1/01/176/007 1 boca

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 KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOCI****1. NAZIV LIJEKA**

Zometa 4 mg/100 ml otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 boca sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, natrijev citrat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irška

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

EU/1/01/176/007	1 boca
EU/1/01/176/008	Višestruko pakiranje (4x1 boca)
EU/1/01/176/009	Višestruko pakiranje (5x1 boca)

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

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – VANJSKI SPREMNIK VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)****1. NAZIV LIJEKA**

Zometa 4 mg/100 ml otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna boca sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, natrijev citrat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Otopina za infuziju**

Višestruko pakiranje sadrži 4 pakiranja, od kojih svako sadrži 1 bocu.
Višestruko pakiranje sadrži 5 pakiranja, od kojih svako sadrži 1 bocu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

Primijeniti odmah nakon prvog otvaranja.

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 valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irsko

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

EU/1/01/176/008	Višestruko pakiranje (4x1 boca)
EU/1/01/176/009	Višestruko pakiranje (5x1 boca)

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 KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – SPREMNIK MEĐUPAKIRANJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

Zometa 4 mg/100 ml otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna boca sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži manitol, natrijev citrat i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

100 ml

Sastavni dio višestrukog pakiranja koje se sastoji od 4 pakiranja, od kojih svako sadrži po 1 bocu.
Sastavni dio višestrukog pakiranja koje se sastoji od 5 pakiranja, od kojih svako sadrži po 1 bocu.
Ne smije se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena u venu.

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

Primijeniti odmah nakon prvog otvaranja.

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 valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irsko

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

EU/1/01/176/008	Višestruko pakiranje (4x1 boca)
EU/1/01/176/009	Višestruko pakiranje (5x1 boca)

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**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zometa 4 mg prašak i otapalo za infuziju zoledronatna kiselina

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите 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 Zometa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zometu
3. Kako uzimati Zometu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zometu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zometa i za što se koristi

Djelatna tvar u Zometi 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 uzimati Zometu

Pažljivo slijedite sve upute koje ste dobili od liječnika.

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

Ne smijete dobiti Zometu:

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Zometu:

- ako imate ili ste imali **tegobe s bubrezima**.
- ako 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 Zometom.
- ako se liječite kod **zubara** ili trebate ići na zubarski kirurški zahvat, obavijestite svog zubara da se liječite Zometom i obavijestite svog liječnika o Vašem liječenju kod zubara.

Za vrijeme liječenja Zometom, morate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i obavljati rutinske pregledne 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 iscijedak, 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.

Snižene razine kalcija u krvi (hipokalcemija), koje su ponekad dovele do mišićnih grčeva, suhoće kože, osjećaja peckanja, zabilježene su u bolesnika liječenih Zometom. Nepravilni otkucaji srca (srčana aritmija), napadaji, grčevi i trzanje mišića (tetanija) zabilježeni su kao posljedice teške hipokalcemije. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti opasna po život. Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, odmah obavijestite svog liječnika. Ako već imate hipokalcemiju, ona se mora korigirati prije uvođenja prve doze Zomete. Dobiti ćete odgovarajuće nadomjestke kacija i vitamina D.

Bolesnici u dobi od 65 ili više godina

Zometa 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 Zomete u adolescenata i djece mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zometa

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

- Aminoglikozide (lijekovi za liječenje teških infekcija), kalcitonin (vrsta lijeka za liječenje post-menopauzalne osteoporoze i hiperkalcemije), diuretici Henleove petlje (vrsta lijekova za liječenje visokog krvnog tlaka ili edema) ili drugi lijekovi koji snizuju 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.
- Aclasta (lijek koji također sadrži 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 Zometom nisu poznati.
- Antiangiogene lijekove (primjenjuju se za liječenje raka), budući da je kombinacija ovih lijekova sa Zometom povezana s povećanim rizikom osteonekroze čeljusti.

Trudnoća i dojenje

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

Ne smijete dobivati Zometu ako dojite.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije nego počnete uzimati bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne smijete dobivati Zomete nastupile omamljenost i pospanost. Stoga morate biti oprezni dok upravljate vozilima, radite na strojevima ili obavljate druge zadatke koji zahtijevaju Vašu punu pozornost.

Zometa sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ako Vaš liječnik koristi fiziološku otopinu natrija za razrjeđivanje Zomete, primljena doza natrija bi bila viša.

3. Kako uzimati Zometu

- Zometu smiju 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, medicinska sestra ili ljekarnik.

Koliko se Zomete daje

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

Koliko se često daje Zometu

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

Kako se daje Zomete

- Zometa 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 propisani nadomjesci kalcija i vitamina D koje moraju uzimati svaki dan.

Ako ste primili više Zomete 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.

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, utrnljost ili osjećaj težine u čeljusti, klimanje zuba. To mogu biti znakovi oštećenja čeljusne kosti (osteonekroza). Ako osjetite ove simptome za vrijeme liječenja Zometom 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 osteoporoze u postmenopauzi. 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 artimija, 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 razina kalcija: napadaji, utrnulost i tetanija (uslijed hipokalcemije).
- Obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjetak 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 Zometom 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 više od 1 na 10 osoba):

- Niska razina fosfata u krvi.

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

- Glavobolja i sindrom sličan gripi koji se sastoji od vrućice, umora, slabosti, omamlijenosti, 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 (mogu 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 trbuhi, 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, suzenje 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.
- Zbunjenost.
- Rijetko može nastati neuobičajen 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 vrećica zraka u plućima).

- Simptomi nalik gripi uključujući arthritis 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 sestruru. 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](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zometu

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zometa sadrži

- Djelatna tvar Zomete je zoledronatna kiselina. Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.
- Drugi sastojci su manitol, natrijev citrat.

Kako Zometa izgleda i sadržaj pakiranja

Zometa se isporučuje u obliku praška u boćici. Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline.

Svako pakiranje sadrži bočicu s praškom, zajedno s ampulom od 5 ml vode za injekcije koja se koristi za otapanje praška.

Zometa se isporučuje u jediničnim pakiranjima koja sadrže 1 ili 4 boćice i 1 ili 4 ampule i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 10 (10x 1+1) boćica i ampula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se izravno nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili, gdje je dostupno, lokalnom predstavniku:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR,
IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL,
AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and
UK(NI)**

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES

BCNFarma, S.L.
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 66833000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

INFORMACIJA ZA ZDRAVSTVENOG DJELATNIKA

Kako pripremiti i primijeniti Zometu

- Za pripremu otopine za infuziju koja sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, u aseptičkim uvjetima dodati 5 ml vode za injekcije iz ampule koja se nalazi u pakiranju u bočicu koja sadrži Zometa prašak. Lagano protresite bočicu kako biste otopili prašak.
- Dodatno razrijediti rekonstituiranu otopinu Zomete (5 ml) sa 100 ml otopine za infuziju koja ne sadrži kalcij niti druge dvovalentne katione. Ako je potrebna niža doza Zomete, prvo izvucite odgovarajući volumen rekonstruirane otopine (4 mg/5 ml), 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 razrijedenje mora biti 0,9% otopina natrijevog klorida ili 5% otopina glukoze.

Rekonstituirana otopina Zomete ne smije se miješati s otopinama koje sadrže kalcij ili druge dvovalentne katione kao što je Ringerova otopina s laktatom.

Upute za pripremu sniženih doza Zomete:

Izvucite sljedeći odgovarajući volumen rekonstituirane otopine (4 mg/5 ml), kako slijedi:

- 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 zbrinuti. Smije se primijeniti samo bistra otopina koja ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Tijekom pripreme infuzije morate se pridržavati aseptičkih tehnika.
- S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana i razrijedena otopina za infuziju treba se primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine 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 primjenjuje se kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od 15 minuta putem zasebne infuzijske linije. Prije i poslije primjene Zomete 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 Zometom.
- Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti Zomete s drugim tvarima za intravensku primjenu, Zometa ne smije se miješati s drugim lijekovima/tvarima i uvijek se mora primjenjivati kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Kako čuvati Zometu

- Zometu čuvati izvan dohvata i pogleda djece.
- Zometa se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
- Za neotvorenu bočicu nisu potrebni posebni uvjeti čuvanja.
- Razrijedena Zometa otopina za infuziju treba se upotrijebiti odmah kako bi se izbjegla mikrobiološka kontaminacija.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za otopinu za infuziju zoledronatna kiselina

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zometa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zometu
3. Kako uzimati Zometu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zometu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zometa i za što se koristi

Djelatna tvar u Zometi 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 uzimati Zometu

Pažljivo slijedite sve upute koje ste dobili od liječnika.

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

Ne smijete dobiti Zometu:

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Zometu:

- ako imate ili ste imali **tegobe s bubrezima**.
- ako 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 Zometom.
- ako se liječite kod **zubara** ili trebate ići na zubarski kirurški zahvat, obavijestite svog zubara da se liječite Zometom i obavijestite svog liječnika o Vašem liječenju kod zubara.

Za vrijeme liječenja Zometom, morate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i obavljati rutinske pregledne 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 iscijedak, 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.

Snižene razine kalcija u krvi (hipokalcemija), koje su ponekad dovele do mišićnih grčeva, suhoće kože, osjećaja peckanja, zabilježene su u bolesnika liječenih Zometom. Nepravilni otkucaji srca (srčana aritmija), napadaji, grčevi i trzanje mišića (tetanija) zabilježeni su kao posljedice teške hipokalcemije. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti opasna po život. Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, odmah obavijestite svog liječnika. Ako već imate hipokalcemiju, ona se mora korigirati prije uvođenja prve doze Zomete. Dobiti ćete odgovarajuće nadomjestke kacija i vitamina D.

Bolesnici u dobi od 65 ili više godina

Zometa 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 Zomete u adolescenata i djece mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zometa

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

- Aminoglikozide (lijekovi za liječenje teških infekcija), kalcitonin (vrsta lijeka za liječenje post-menopauzalne osteoporoze i hiperkalcemije), diuretici Henleove petlje (vrsta lijekova za liječenje visokog krvnog tlaka ili edema) ili drugi lijekovi koji snizuju 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.
- Aclastu (lijek koji također sadrži 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 Zometom nisu poznati.
- Antiangiogene lijekove (primjenjuju se za liječenje raka), budući da je kombinacija ovih lijekova sa Zometom povezana s povećanim rizikom osteonekroze čeljusti.

Trudnoća i dojenje

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

Ne smijete dobivati Zometu ako dojite.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije nego počnete uzimati bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne smijete dobivati Zomete nastupile omamljenost i pospanost. Stoga morate biti oprezni dok upravljate vozilima, radite na strojevima ili obavljate druge zadatke koji zahtijevaju Vašu punu pozornost.

Zometa sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ako Vaš liječnik koristi fiziološku otopinu natrija za razrjeđivanje Zomete, primljena doza natrija bi bila viša.

3. Kako uzimati Zometu

- Zometu smiju 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, medicinska sestra ili ljekarnik.

Koliko se Zomete daje

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

Koliko se često daje Zometa

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

Kako se daje Zometa

- Zometa 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 propisani nadomjesci kalcija i vitamina D koje moraju uzimati svaki dan.

Ako ste primili više Zomete 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.

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, utrnljost ili osjećaj težine u čeljusti, klimanje zuba. To mogu biti znakovi oštećenja čeljusne kosti (osteonekroza). Ako osjetite ove simptome za vrijeme liječenja Zometom 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 osteoporoze u postmenopauzi. 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 artimija, 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 razina kalcija: napadaji, utrnulost i tetanija (uslijed hipokalcemije).
- Obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscijedak 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 Zometom 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 više od 1 na 10 osoba):

- Niska razina fosfata u krvi.

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

- Glavobolja i sindrom sličan gripi koji se sastoji od vrućice, umora, slabosti, omamlijenosti, 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 (mogu 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 trbuhi, 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, suzenje 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.
- Zbunjenost.
- Rijetko može nastati neuobičajen 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 vrećica zraka u plućima).

- Simptomi nalik gripi uključujući arthritis 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 sestruru. 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](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zometu

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zometa sadrži

- Djelatna tvar Zomete je zoledronatna kiselina. Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.
- Drugi sastojci su manitol, natrijev citrat, voda za injekcije.

Kako Zometa izgleda i sadržaj pakiranja

Zometa se isporučuje kao tekući koncentrat u boćici. Jedna bočica sadrži 4 mg zoledronatne kiseline.

Svako pakiranje sadrži bočicu s koncentratom. Zometa se isporučuje u jediničnim pakiranjima koja sadrže 1 ili 4 boćice i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 10 (10x1) boćica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Ili

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se izravno nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili, gdje je dostupno, lokalnom predstavniku:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR,
IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL,
AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and
UK(NI)**

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES

BCNFarma, S.L.
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 66833000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

INFORMACIJA ZA ZDRAVSTVENOG DJELATNIKA

Kako pripremiti i primijeniti Zometu

- Da biste pripremili otopinu za infuziju koja sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, dodatno razrijedite koncentrat Zomete (5,0 ml) sa 100 ml otopine za infuziju koja ne sadrži kalcij niti druge dvovalentne katione. Ako je potrebna niža doza Zomete, 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% otopina natrijevog klorida ili 5% otopina glukoze.

Koncentrat Zomete se ne smije miješati s otopinama koje sadrže kalcij ili druge dvovalentne katione kao što je Ringerova otopina s laktatom.

Upute za pripremu sniženih doza Zomete:

Izvucite sljedeći odgovarajući volumen tekućeg koncentrata, kako slijedi:

- 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 zbrinuti. Smije se primijeniti samo bistra otopina koja ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Tijekom pripreme infuzije morate se pridržavati aseptičkih tehnika.
- S mikrobiološkog stajališta, razrijeđena otopina za infuziju treba se primijeniti odmah. Ako se ne primjeni 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 primjenjuje se kao jednokratna intravenska infuzija u trajanju od 15 minuta putem zasebne infuzijske linije. Prije i poslije primjene Zomete 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 Zometom.
- Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti Zomete s drugim tvarima za intravensku primjenu, Zometu ne smije se miješati s drugim lijekovima/tvarima i uvijek se mora primjenjivati kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Kako čuvati Zometu

- Zometu čuvati izvan dohvata i pogleda djece.
- Zometu se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
- Za neotvorenu bočicu nisu potrebni posebni uvjeti čuvanja.
- Razrijeđena Zometu otopina za infuziju treba se upotrijebiti odmah kako bi se izbjegla mikrobiološka kontaminacija.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zometa 4 mg/100 ml otopina za infuziju zoledronatna kiselina

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zometa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zometu
3. Kako uzimati Zometu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zometu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zometa i za što se koristi

Djelatna tvar u Zometi 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 uzimati Zometu

Pažljivo slijedite sve upute koje ste dobili od liječnika.

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

Ne smijete dobiti Zometu:

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Zometu:

- ako imate ili ste imali **tegobe s bubrezima**.
- ako 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 Zometom.
- ako se liječite kod **zubara** ili trebate ići na zubarski kirurški zahvat, obavijestite svog zubara da se liječite Zometom i obavijestite svog liječnika o Vašem liječenju kod zubara.

Za vrijeme liječenja Zometom, morate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i obavljati rutinske pregledne 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 iscijedak, 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.

Snižene razine kalcija u krvi (hipokalcemija), koje su ponekad dovele do mišićnih grčeva, suhoće kože, osjećaja peckanja, zabilježene su u bolesnika liječenih Zometom. Nepravilni otkucaji srca (srčana aritmija), napadaji, grčevi i trzanje mišića (tetanija) zabilježeni su kao posljedice teške hipokalcemije. U nekim slučajevima hipokalcemija može biti opasna po život. Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, odmah obavijestite svog liječnika. Ako već imate hipokalcemiju, ona se mora korigirati prije uvođenja prve doze Zomete. Dobiti ćete odgovarajuće nadomjestke kacija i vitamina D.

Bolesnici u dobi od 65 ili više godina

Zometa 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 Zomete u adolescenata i djece mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zometa

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

- Aminoglikozide (lijekovi za liječenje teških infekcija), kalcitonin (vrsta lijeka za liječenje post-menopauzalne osteoporoze i hiperkalcemije), diuretici Henleove petlje (vrsta lijekova za liječenje visokog krvnog tlaka ili edema) ili drugi lijekovi koji snizuju 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.
- Aclasta (lijek koji također sadrži 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 Zometom nisu poznati.
- Antiangiogene lijekove (primjenjuju se za liječenje raka), budući da je kombinacija ovih lijekova sa Zometom povezana s povećanim rizikom osteonekroze čeljusti.

Trudnoća i dojenje

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

Ne smijete dobivati Zometu ako dojite.

Ako ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije nego počnete uzimati bilo koji lijek.

Upavljanje vozilima i strojevima

Ne smijete dobivati Zomete nastupile omamljenost i pospanost. Stoga morate biti oprezni dok upravljate vozilima, radite na strojevima ili obavljate druge zadatke koji zahtijevaju Vašu punu pozornost.

Zometa sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ako Vaš liječnik koristi fiziološku otopinu natrija za razrjeđivanje Zomete, primljena doza natrija bi bila viša.

3. Kako uzimati Zometu

- Zometu smiju 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, medicinska sestra ili ljekarnik.

Koliko se Zomete daje

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

Koliko se često daje Zometa

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

Kako se daje Zometa

- Zometa 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 propisani nadomjesci kalcija i vitamina D koje moraju uzimati svaki dan.

Ako ste primili više Zomete 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.

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, utrnljost ili osjećaj težine u čeljusti, klimanje zuba. To mogu biti znakovi oštećenja čeljusne kosti (osteonekroza). Ako osjetite ove simptome za vrijeme liječenja Zometom 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 osteoporoze u postmenopauzi. 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 artimija, 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 razina kalcija: napadaji, utrnulost i tetanija (uslijed hipokalcemije).
- Obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscijedak 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 Zometom 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 više od 1 na 10 osoba):

- Niska razina fosfata u krvi.

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

- Glavobolja i sindrom sličan gripi koji se sastoji od vrućice, umora, slabosti, omamlijenosti, 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 (mogu 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 trbuhi, 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, suzenje 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.
- Zbunjenost.
- Rijetko može nastati neuobičajen 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 vrećica zraka u plućima).

- Simptomi nalik gripi uključujući arthritis 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 sestruru. 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](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zometu

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

Nakon prvog otvaranja, Zometa otopinu za infuziju trebalo bi po mogućnosti odmah upotrijebiti. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, treba je čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zometa sadrži

- Djelatna tvar Zometa je zoledronatna kiselina. Jedna boca sadrži 4 mg zoledronatne kiseline, što odgovara 4,264 mg zoledronatne kiseline hidrata.
- Drugi sastojci su manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

Kako Zometa izgleda i sadržaj pakiranja

Zometa se isporučuje u obliku otopine u prozirnoj, bezbojnoj plastičnoj boci. Jedna boca sadrži 100 ml otopine.

Zometa se isporučuje kao jedinično pakiranje koje sadrži jednu bocu ili kao višestruko pakiranje koje sadrži 4 ili 5 kutija, od kojih svaka sadrži 1 bocu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irска

Proizvodač

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Austrija

Ili

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona

Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se izravno nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili, gdje je dostupno, lokalnom predstavniku:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU,
MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE and UK(NI)**
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES
BCNFarma, S.L.
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 66833000

FR
Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

INFORMACIJA ZA ZDRAVSTVENOG DJELATNIKA

Kako pripremiti i primijeniti Zometu

- Zometa 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 zbrinuti. Smije se primijeniti samo bistra otopina koja ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Tijekom pripreme infuzije morate se pridržavati aseptičkih tehnika.
- S mikrobiološkog stajališta, otopina za infuziju se nakon prvog otvaranja treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C-8°C, osim ako se razrjeđenje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Prije primjene rashlađenu otopinu treba pustiti da dosegne sobnu temperaturu.
- Otopina koja sadrži zoledronatnu kiselinu ne smije se dodatno razrjeđivati niti miješati s drugim otopinama za infuziju. Otopina se daje kao jednokratna 15-minutna intravenska infuzija kroz zasebnu infuzijsku liniju. Prije i poslije primjene Zomete mora se provjeriti status hidracije bolesnika kako bi se osiguralo da su primjereno hidrirani.
- Zometa 4 mg/100 ml otopina za infuziju može se odmah primijeniti bez dodatne pripreme kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, potrebitno je pripremiti snižene doze prema uputama koje slijede.

Da biste pripremili snižene doze za bolesnike s početnim klirensom kreatinina ≤ 60 ml/min, poslužite se tablicom 1 niže. Izvucite volumen otopine Zomete naveden na boci i zamijenite ga jednakim volumenom sterilne 0,9% (9 mg/ml) otopine za injekciju natrijevog klorida ili 5% otopine glukoze za injekciju.

Tablica 1 Priprema sniženih doza Zometa 4 mg/100 ml otopine za infuziju

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

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

- Ispitivanja s nekoliko vrsta infuzijskih linija napravljenih od polivinilklorida, polietilena i polipropilena pokazala su da nema inkompatibilnosti sa Zometom.
- Budući da nema dostupnih podataka o kompatibilnosti Zomete s drugim tvarima za intravensku primjenu, Zometa ne smije se miješati s drugim lijekovima/tvarima i uvijek se mora primjenjivati kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Kako čuvati Zometu

- Zometu čuvati izvan dohvata i pogleda djece.
- Zometa se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
- Za neotvorenu bocu nisu potrebni posebni uvjeti čuvanja.
- Nakon otvaranja boce, lijek treba upotrijebiti odmah kako bi se izbjegla mikrobiološka kontaminacija.