

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina medac 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena plastenka s 100 ml raztopine vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

En ml raztopine vsebuje 0,04 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje
bistra in brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (patološki zlomi, spinalna kompresija, obsevanje ali operacija kosti ali tumorsko povzročena hiperkalcemija) pri odraslih bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti.
- Zdravljenje odraslih bolnikov s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH – tumour-induced hypercalcaemia).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zoledronska kislina medac smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Zoledronska kislina medac, morajo prejeti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Odmerjanje

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti

Odrasli in starejši ljudje

Priporočeni odmerek za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti, je 4 mg zoledronske kisline vsake 3 do 4 tedne.

Bolniki morajo prejeti tudi peroralni dodatek 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan.

Pri odločitvi za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z zasevki v kosteh je treba upoštevati, da začne zdravljenje učinkovati šele po 2-3 mesecih.

Zdravljenje TIH

Odrasli in starejši ljudje

Priporočeni odmerek za hiperkalcemijo (za albumin korigirani serumski kalcij $\geq 12,0$ mg/dl ali 3,0 mmol/l) je enkratni odmerek 4 mg zoledronske kisline.

Ledvična okvara

Tumorsko povzročena hiperkalcemija (TIH):

Zdravljenje z zoledronsko kislino pri bolnikih s TIH, ki imajo tudi težko ledvično okvaro, lahko pride v poštev šele po oceni nevarnosti in koristnih učinkov zdravljenja. Bolnike s serumskim kreatininom > 400 µmol/l ali > 4,5 mg/dl so izključili iz kliničnih študij. Pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH), s serumskim kreatininom < 400 µmol/l ali < 4,5 mg/dl, ni potrebno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti:

Pri uvajanju zdravljenja z zoledronsko kislino pri bolnikih z multiplim mielomom ali metastatičnimi kostnimi lezijami zaradi čvrstih tumorjev je treba določiti serumski kreatinin in očistek kreatinina (CLcr). CLcr se izračuna iz serumskega kreatinina s Cockcroft-Gaultovo formulo. Zoledronske kisline ne priporočajo bolnikom, ki imajo že pred uvedbo zdravljenja težko ledvično okvaro, ki je za to skupino bolnikov opredeljena kot CLcr < 30 ml/min. Bolniki s serumskim kreatininom > 265 µmol/l ali > 3,0 mg/dl so bili iz kliničnih preskušanj z zoledronsko kislino izključeni.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (opredeljenim kot CLcr > 60 ml/min) je mogoče zoledronsko kislino 4 mg/100 ml dajati neposredno, brez dodatne priprave. Pri bolnikih z zasevki v kosteh, ki imajo pred začetkom zdravljenja blago do zmerno okvaro ledvic (opredeljeno za to skupino bolnikov kot CLcr 30–60 ml/min), priporočajo naslednje odmerke zoledronske kisline (glejte tudi poglavje 4.4):

Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek zoledronske kisline*
> 60	4,0 mg
50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3,0 mg*

* Odmere so izračunali tako, da so predpostavili tarčno AUC 0,66 (mg•hr/l) (CLcr=75 ml/min). Pričakuje se, da bodo zmanjšani odmerki pri bolnikih z ledvičnimi okvarami dosegli iste AUC, kot jih vidimo pri bolnikih z očistkom kreatinina 75 ml/min.

Po uvedbi terapije je treba izmeriti serumski kreatinin pred vsakim odmerkom zoledronske kisline, terapijo pa je treba prekiniti, če se je ledvična funkcija poslabšala. V kliničnih preskušanjih so opredelili ledvično poslabšanje takole:

- pri bolnikih z normalnim izhodiščnim serumskim kreatininom (< 1,4 mg/dl ali < 124 µmol/l), zvišanje za 0,5 mg/dl ali 44 µmol/l;
- pri bolnikih s patološkim izhodiščnim kreatininom (> 1,4 mg/dl ali > 124 µmol/l), zvišanje za 1,0 mg/dl ali 88 µmol/l.

V kliničnih študijah so nadaljevali z zdravljenjem z zoledronsko kislino šele, ko se je koncentracija kreatinina vrnila na raven, ne za več kot 10 % višjo od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zoledronsko kislino je treba spet začeti z enakim odmerkom, kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zoledronske kisline pri otrocih, starih 1 do 17 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Zoledronska kislina medac 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje je treba dajati v obliki ene same intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut.

Za bolnike z normalnim delovanjem ledvic, opredeljenim z očistkom kreatinina > 60 ml/min, se zoledronske kisline 4 mg/100 ml ne sme dodatno redčiti.

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočeni nižji odmerki zdravila Zoledronska kislina medac 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 4.4).

Za pripravljanje nižjih odmerkov za bolnike z izhodiščnim očistkom kreatinina ≤ 60 ml/min glejte preglednico 1 spodaj. Navedeni volumen raztopine Zoledronska kislina medac 4 mg/100 ml odvzemite iz plastenke in ga nadomestite z enakim volumnom sterilne raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9-odstotne) ali 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje.

Preglednica 1: Pripravljanje nižjih odmerkov zdravila Zoledronska kislina medac 4 mg/100 ml raztopine za infundiranje

Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)	Odvzemite navedeni volumen zdravila Zoledronska kislina medac raztopina za infundiranje (ml)	Nadomestite z navedenim volumnom sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotne) ali 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje (ml)	Prilagojeni odmerek (mg zoledronske kisline v 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

Zdravila Zoledronska kislina medac 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje se ne sme mešati z drugimi infuzijskimi raztopinami in jo je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

Bolniki morajo biti pred dajanjem zdravila Zoledronska kislina medac in po njem dobro hidrirani.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, na druge difosfonate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Dojenje (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pred uporabo zoledronske kisline moramo bolnike oceniti, da zagotovimo, da so ustrezno hidrirani.

Bolniki, pri katerih obstaja nevarnost popuščanja srca, ne smejo biti prekomerno hidrirani.

Po začetku zdravljenja z zoledronsko kislino moramo skrbno spremljati standardne presnovne parametre, povezane s hiperkalcemijo, kot so: serumske koncentracije kalcija, fosfata in magnezija. Če nastopi hipokalcemija, hipofosfatemija ali hipomagneziemija, moramo uvesti kratkoročno dopolnilno zdravljenje. Bolniki z nezdravljeno hiperkalcemijo imajo na splošno bolj ali manj izraženo okvaro delovanja ledvic, zato moramo razmisliti o skrbnem spremljanju ledvične funkcije.

Druga zdravila, ki vsebujejo zoledronsko kislino kot učinkovino, so na voljo za osteoporozo in za zdravljenje Pagetove bolezni kosti. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina medac, ne smejo sočasno prejemati takih zdravil ali katerega koli od drugih difosfonatov, saj učinki kombinacije navedenih učinkovin niso znani.

Ledvična insuficienca

Bolnike s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) in znaki poslabšanja ledvične funkcije, moramo ustrezno ovrednotiti in pri tem pretehtati, ali možna korist zdravljenja z zoledronsko kislino odtehta možno tveganje.

Pri odločanju glede zdravljenja bolnikov z zasevki v kosteh za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov moramo upoštevati, da nastopi učinek zdravljenja čez 2–3 mesece.

Zoledronsko kislino povezujejo s poročili o disfunkciji ledvic. Med dejavniki, ki utegnejo zvečati možnost poslabšanja ledvične funkcije so dehidracija, že obstoječa ledvična okvara, več ciklov zdravljenja z zoledronsko kislino in drugimi difosfonati, pa tudi uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Čeprav se nevarnost zmanjša, če 4-miligramski odmerek zoledronske kisline dajemo 15 minut, lahko kljub temu nastopi poslabšanje ledvične funkcije. Poročali so o poslabšanju ledvične funkcije, napredovanju bolezni do ledvične odpovedi in dialize po začetnem odmerku ali po enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline. Čeprav redkeje, se zvišanje serumskega kreatinina pojavlja tudi pri nekaterih bolnikih, ki kronično prejemajo zoledronsko kislino v priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov.

Bolnikom je treba pred vsakim odmerkom zoledronske kisline določiti raven serumskega kreatinina. Po uvedbi zdravljenja pri bolnikih z zasevki v kosteh in blago do zmerno ledvično okvaro priporočajo manjše odmerke zoledronske kisline. Bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem pokažejo znaki poslabšanja ledvične funkcije, je treba zoledronsko kislino ukiniti. Zdravljenje z zoledronsko kislino se sme spet začeti šele, ko se serumski kreatinin vrne na vrednost, ki ni za več kot 10 % večja od izhodiščne (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina medac je treba spet začeti z enakim odmerkom, kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

Glede na možni vpliv zoledronske kisline na delovanje ledvic ob pomanjkanju kliničnih podatkov o varnosti pri bolnikih s težko izhodiščno okvaro ledvic (v kliničnih preskušanjih opredeljeno s serumskim kreatininom $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ali $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ za bolnike s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo - TIH - oziroma s serumskim kreatininom $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ali $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ za bolnike z rakom in zasevki v kosteh) in glede na samo omejene farmakokinetične podatke pri bolnikih s težko izhodiščno ledvično okvaro (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$), uporabe zoledronske kisline pri bolnikih s težko ledvično okvaro ne priporočamo.

Insuficienca jeter

Ker so za bolnike s težko insuficienco jeter na voljo le omejeni klinični podatki, za to skupino bolnikov ne moremo dati specifičnih priporočil.

Osteonekroza

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so občasno poročali v kliničnih preskušanjih in po začetku trženja zdravila pri bolnikih, ki so prejemali zoledronsko kislino. Izkušnje po začetku trženja zdravila in literatura kažejo na večjo pogostnost poročil o osteonekrozi čeljustnic glede na tip tumorja (napredovali rak dojke, diseminirani plazmocitom). Študija je pokazala, da je bila osteonekroza čeljustnic pogostejša pri bolnikih s plazmocitomom v primerjavi z bolniki z drugimi raki (glejte poglavje 5.1).

Začetek zdravljenja ali nov ciklus zdravljenja je treba odložiti pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih, razen v medicinskih nujnih primerih. Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja sta pred začetkom zdravljenja z difosfonati priporočljiva zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in individualna ocena razmerja med koristjo in tveganjem.

Pri oceni tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic pri posamezniku je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- potentnost difosfonatov (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek difosfonata.
- rak, sočasne druge bolezni (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), kajenje.

- sočasna zdravljenja: kemoterapija, inhibitorji angiogeneze (glejte poglavje 4.5), radioterapija glave in vratu, kortikosteroidi.
- zobozdravstvene bolezni v anamnezi, slaba ustna higiena, peridontalne bolezni, invazivni zobozdravstveni postopki (npr. ekstrakcije zob) in slabo prileganje protez.

Vse bolnike je treba spodbujati, da skrbijo za dobro ustno higieno, imajo redne zobozdravstvene preglede in takoj poročajo o kakršnih koli ustnih simptomih, na primer majanju zob, bolečini ali otekanju, neceljenju ran ali izcedku med zdravljenjem z zdravilom Zoledronska kislina medac. Med zdravljenjem se smejo invazivni zobozdravstveni posegi opraviti le po skrbnem premisleku, neposredno pred dajanjem ali po dajanju zdravila Zoledronska kislina medac pa se jim moramo izogibati.

Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljustnic, utegne stomatološka operacija stanje poslabšati. Glede bolnikov, pri katerih so potrebni zobozdravstveni postopki, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitev difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje osteonekroze čeljustnic.

Obravnava bolnikov, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, se mora načrtovati v tesnem sodelovanju med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali čeljustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnic.

Začasna prekinitev zdravljenja z zoledronsko kislino pride v poštev, dokler se stanje ne razreši in se dejavniki tveganja, ki prispevajo z razvoju bolezni, ne ublažijo, če je to mogoče.

Osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

Poročali so tudi o posameznih primerih osteonekroze na drugih lokacijah, vključno s kolkom in stegenico. O teh primerih so poročali predvsem pri odraslih bolnikih z rakom, ki so se zdravili z zdravilom Zoledronska kislina medac.

Mišično-skeletne bolečine

Iz izkušenj v obdobju trženja pri bolnikih, ki so dobivali difosfonate, vključno z zoledronsko kislino, so poročali o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. Te bolečine so bolnike občasno onesposobile, vendar so o takih primerih poročali le redko. Čas do pojava simptomov je bil različen: od enega dneva do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnikov je prišlo do olajšanja po prekinitvi zdravljenja. Pri nekaterih od teh bolnikov so se simptomi ponovili ob ponovni uporabi zoledronske kisline ali drugega difosfonata.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede

nepopolnega zloma stegenice.

Hipokalcemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo z zoledronsko kislino, so poročali o hipokalcemiji. Poročali so o razvoju aritmij in nevroloških neželenih učinkih (vključno s konvulzijami, hipestezijo in tetanijo), do katerih je prišlo zaradi hude hipokalcemije. Poročali so tudi o primerih hude hipokalcemije, zaradi katere je bilo treba bolnika hospitalizirati. Hipokalcemija je v nekaterih primerih lahko življenjsko ogrožujoča (glejte poglavje 4.8).

Pri dajanju zoledronske kisline skupaj z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipokalcemijo, je potrebna previdnost, saj lahko delujejo sinergistično in povzročijo hudo hipokalcemijo (glejte poglavje 4.5). Pred začetkom zdravljenja z zoledronsko kislino je treba izmeriti vrednost kalcija v serumu in odpraviti morebitno hipokalcemijo. Bolniki morajo prejemati zadostno količino kalcija in vitamina D.

Natrij

Zdravilo Zoledronska kislina medac vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah so zoledronsko kislino dajali sočasno z običajno uporabljanimi zdravili proti raku, diuretiki, antibiotiki in analgetiki, ne da bi prišlo do klinično očitnega medsebojnega delovanja. Zoledronska kislina ne kaže znatne vezave na plazemske beljakovine in ne zavira humanih encimov P450 *in vitro* (glejte poglavje 5.2), niso pa izvedli formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja.

Kadar difosfonate dajemo sočasno z aminoglikozidi, kalcitoninom ali diuretiki Henlejeve zanke je priporočljiva previdnost, ker utegnejo imeti te učinkovine aditiven učinek, kar bi imelo za posledico nižje koncentracije serumskega kalcija za dalj časa, kot je potrebno (glejte poglavje 4.4).

Kadar zoledronsko kislino dajemo z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost. Pozorni moramo biti tudi na možnost, da bi se med zdravljenjem razvila hipomagneziemija.

Pri bolnikih z multiplim mielomom se utegne zvečati tveganje za disfunkcijo ledvic, kadar zoledronsko kislino uporabljamo v kombinaciji s talidomidom.

Pri uporabi zdravila zoledronska kislina skupaj z antiangiogenimi zdravili je potrebna previdnost, saj so pri bolnikih, ki so sočasno prejeli navedena zdravila, opažali povečano pogostnost osteonekroze čeljustnic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije razmnoževanja pri živalih z zoledronsko kislino so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zoledronske kisline ne smete uporabljati med nosečnostjo. Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj pazijo, da ne bodo zanosile.

Dojenje

Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko. Pri doječih ženskah je uporaba zoledronske kisline kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Možne neželene učinke zoledronske kisline na plodnost generacije staršev in prve generacije potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega farmakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja mobilizacije kalcija iz kosti, ki je v obdobju okrog poroda povzročalo hipokalcemijo (kar je značilno za celotno skupino difosfonatov), distocijo in predčasno prekinitve študije. Na podlagi

teh rezultatov ni mogoče določiti dejanskega vpliva zoledronske kisline na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni učinki, kot na primer vrtoglavost in somnolenca, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zato je ob uporabi zoledronske kisline potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

So poročali o reakciji akutne faze, do katere pride v prvih treh dneh po vnosu zoledronske kisline, simptomi pa vključujejo bolečine v kosteh, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, artralgijsko, mialgijsko, okorelost in artritis, ki povzročijo otekline sklepov. Navedeni simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pri uporabi zoledronske kisline za odobrene indikacije so ugotovili naslednja pomembna tveganja: moteno delovanje ledvic, osteonekrozo čeljustnic, reakcijo akutne faze, hipokalcemijo, atrijsko fibrilacijo, anafilaksijo, intersticijsko bolezen pljuč. Pogostnosti vsakega od navedenih ugotovljenih tveganj so prikazane v preglednici 2.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, navedeni v preglednici 2, so zbrani iz kliničnih študij in iz poročil v obdobju trženja zdravila, ki so sledili pretežno kroničnemu zdravljenju s 4-miligramsko zoledronsko kislino:

Preglednica 2

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost, najprej najpogostejši, in to po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogosti:	anemija
občasni:	trombocitopenija, levkopenija
redki:	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema	
občasni:	preobčutljivostna reakcija
redki:	angionevrotični edem
Psihiatrične motnje	
občasni:	anksioznost, motnje spanja
redki:	zmedenost
Bolezni živčevja	
pogosti:	glavobol
občasni:	vrtoglavost, parestezija, disgevizija, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca
zelo redki:	konvulzije, hipestezija in tetanija (zaradi hipokalcemije)
Očesne bolezni	
pogosti:	konjunktivitis
občasni:	zamegljen vid, skleritis in orbitalno vnetje
redki:	uveitis
zelo redki:	episkleritis

Srčne bolezni	občasni:	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulacijski kolaps
	redki:	bradikardija, aritmija (zaradi hipokalciemije)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni:	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija
	redki:	intersticijska bolezen pljuč
Bolezni prebavil	pogosti:	navzea, bruhanje, zmanjšan apetit
	občasni:	driska, zapeka, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
Bolezni kože in podkožja	občasni:	srbenje, izpuščaj (z eritematoznim in makularnim izpuščajem vred), povečano potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti:	bolečine v kosteh, mialgija, artralgiya, bolečine po celem telesu
	občasni:	mišični spazmi, osteonekroza čeljustnic
	zelo redki:	osteonekroza zunanjšega slušnega kanala (neželeni učinek skupine difosfonatov) in osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah, vključno s stegnenico in kolkom
Bolezni sečil	pogosti:	ledvična okvara
	občasni:	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
	redki:	pridobljen Fanconijev sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podoben sindrom (z utrujenostjo, okorelostjo, splošnim slabim počutjem in zardevanjem)
	občasni:	astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključujoč bolečino, iritacijo, otekanje, zatrdlino), bolečina v prsih, zvečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
	redki:	artritis in oteklina sklepov kot simptoma reakcije akutne faze
Preiskave	zelo pogosti:	hipofosfatemija
	pogosti:	zvišanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalciemija
	občasni:	hipomagneziemija, hipokaliemija
	redki:	hiperkaliemija, hipernatriemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara ledvične funkcije

Zoledronsko kislino povezujejo s poročili o poslabšanju delovanja ledvic. V združeni analizi podatkov o varnosti zdravila iz registracijskih preskušanj zoledronske kisline pri preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajemajo kosti, so bile pogostnosti neželenih dogodkov, ki so vključevali okvaro ledvic in pri katerih je obstajal sum, da so povezani z zoledronsko kislino (torej neželenih učinkov), naslednje: multipli mielom (3,2 %), rak prostate (3,1 %), rak dojke (4,3 %), tumor na pljučih in drugi čvrsti tumorji (3,2 %). Med dejavniki, ki lahko povečajo možnost poslabšanja delovanja ledvic, so dehidracija, predhodna ledvična okvara, večkratni ciklusi zdravljenja z zoledronsko kislino ali drugimi difosfonati, kot tudi sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil ali čas infundiranja, ki je krajši od priporočenega. Poslabšanje delovanja ledvic,

napredovanje do ledvične odpovedi in dialize so opisovali pri bolnikih po začetnem oziroma enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza čeljustnic

Predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je zdravilo Zoledronska kislina medac, so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic (glejte poglavje 4.4). Izmed teh bolnikov so številni prejeli tudi kemoterapijo in kortikosteroide in imeli znake lokalne infekcije, vključno z osteomielitisom. Večina poročil se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali drugih zobozdravniških operativnih posegih.

Atrijska fibrilacija

V enem 3-letnem randomiziranem dvojno slepem kontroliranem preskušanju, v katerem so vrednotili učinkovitost in varnost zoledronske kisline pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze (PMO), in sicer v odmerku 5 mg enkrat na leto v primerjavi s placebom, je bila skupna pojavnost atrijske fibrilacije pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnic). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 1,3 % (pri 51 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 0,6 % (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesja, ki so ga opazili v tem preskušanju, niso opazili v drugih preskušanjih z zoledronske kislino, vključno s preskušaji z zoledronske kislino v odmerku 4 mg vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem, na katerem temelji zvišana pojavnost atrijske fibrilacije v tem edinem kliničnem preskušanju, ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila zajema sklop simptomov, ki vključujejo zvišano telesno temperaturo, mialgijo, glavobol, bolečine v okončinah, navzeo, bruhanje, diarejo, artralgijsko in artritis, ki povzročijo otekline sklepov. Do navedenih simptomov pride v ≤ 3 dneh po infuziji zoledronske kisline. Omenjeno reakcijo opisujejo tudi z izrazoma "gripi podobni simptomi" in "simptomi po odmerjanju".

Atipičen zlom stegenice

Med izkušnjami v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost je redka): atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

Neželeni učinki zaradi hipokalciemije

Hipokalciemija predstavlja pomembno tveganje, ki ga opazajo pri uporabi zdravila zoledronska kislina za odobrene indikacije. Po pregledu podatkov kliničnih preskušanj in primerov, ki so jih opazili po prihodu zdravila na trg, je na voljo dovolj dokazov, ki povezujejo zdravljenje z zdravilom zoledronska kislina, opisane primere hipokalciemije in posledičen razvoj aritmije. Poleg tega obstajajo dokazi o povezanosti hipokalciemije in posledičnih nevroloških dogodkov, o katerih so poročali v teh primerih in so vključevali konvulzije, hipestezijo in tetanijo (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na (glejte spodnje podatke).

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zoledronske kisline so omejene. Poročali so o dajanju odmerkov zoledronske kisline do 48 mg po pomoti. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih (glejte poglavje 4.2), je treba skrbno spremljati, saj so opažali slabše delovanje ledvic (vključno z ledvično odpovedjo) in nepravilnosti elektrolitov v serumu (vključno s kalcijem, fosforjem in magnezijem). V primeru hipokalcemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata v skladu s klinično indikacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati, oznaka ATC: M05BA08

Mehanizem delovanja

Zoledronska kislina pripada skupini difosfonatov in deluje primarno na kost. Je zaviralec osteoklastne resorpcije kosti.

Selektivno delovanje difosfonatov na kost temelji na njihovi veliki afiniteti do mineralizirane kosti, vendar je natančen molekularni mehanizem, ki privede do inhibicije osteoklastne aktivnosti, še nejasen. V dolgoročnih raziskavah na živalih zoledronska kislina zavira resorpcijo kosti, ne da bi neugodno vplivala na oblikovanje, mineralizacijo ali mehanske lastnosti kosti.

Poleg tega, da je zoledronska kislina močan inhibitor resorpcije kosti, ima tudi več protitumorskih lastnosti, ki bi lahko prispevale k njeni celotni učinkovitosti v zdravljenju metastatične bolezni kosti. V predkliničnih raziskavah so dokazali sledeče lastnosti:

- *In vivo*: inhibicijo osteoklastne resorpcije kosti, ki spremeni mikrookolje kostnega mozga, tako da je le-to manj ugodno za rast tumorskih celic, protiangiogeno aktivnost in protibolečinsko aktivnost.
- *In vitro*: inhibicijo proliferacije osteoblastov, neposredno citostatično in pro-apoptotično aktivnost pri tumorskih celicah, sinergističen citostatični učinek z drugimi zdravili proti raku, anti-adhezijsko in anti-invazijsko aktivnost.

Klinična učinkovitost in varnost

Rezultati kliničnih preskušanj v preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajemajo kosti

V prvi randomizirani, dvojno slepi raziskavi, kontrolirani s placebom, so primerjali zoledronsko kislino 4 mg s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SRE – skeletal related event) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina 4 mg je značilno (signifikantno) zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli vsaj po en z okostjem povezan dogodek (SRE), odložila mediano časa nastopa prvega z okostjem povezanega dogodka (SRE) za > 5 mesecev in zmanjšala letno incidenco dogodkov na bolnika – stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 36 % zmanjšano tveganje za razvoj z okostjem povezanih dogodkov (SRE) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so dobivali zoledronsko kislino 4 mg, so poročali o manjšem porastu bolečin kot tisti, ki so dobivali placebo, ta razlika pa je dosegla statistično značilnost v 3., 9., 21. in 24. mesecu. Manj bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino 4 mg, je imelo patološke zlome. Učinki zdravljenja so bili manj izraziti pri bolnikih z blastnimi lezijami. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 3.

V drugi raziskavi, v katero so bili vključeni čvrsti tumorji, razen raka dojke in prostate, je zoledronska kislina 4 mg pomembno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli z okostjem povezani dogodek (SRE),

podaljšala mediano časa do prvega z okostjem povezanega dogodka (SRE) za > 2 meseca in zmanjšala stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 30,7 % zmanjšano tveganje za razvoj z okostjem povezanih dogodkov (SRE) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 4.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom prostate, ki so prejeli hormonsko zdravljenje)

	<u>kateri koli SRE (+TIH)</u>		<u>zlomi*</u>		<u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo
N	214	208	214	208	214	208
delež bolnikov s SREs (%)	38	49	17	25	26	33
vrednost p	0,028		0,052		0,119	
mediana časa do SRE (dnevi)	488	321	NR	NR	NR	640
vrednost p	0,009		0,020		0,055	
stopnja obolevnosti skeleta	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
vrednost p	0,005		0,023		0,060	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,002		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

** velja za vse skeletne dogodke, tako za njihovo celotno število kot za trajanje vsakega dogodka med preskušanjem

NR ni bil dosežen

NA ne velja za ta primer

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti (čvrsti tumorji, razen raka dojke in prostate)

	<u>kateri koli SRE (+TIH)</u>		<u>zlomi*</u>		<u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo
N	257	250	257	250	257	250
delež bolnikov s SREs (%)	39	48	16	22	29	34
vrednost p	0,039		0,064		0,173	
mediana časa do SRE (dnevi)	236	155	NR	NR	424	307
vrednost p	0,009		0,020		0,079	
stopnja obolevnosti skeleta	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
vrednost p	0,012		0,066		0,099	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,003		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

** velja za vse skeletne dogodke, tako za njihovo celotno število kot za trajanje vsakega dogodka

med preskušanjem
 NR ni bil dosežen
 NA ne velja za ta primer

V tretjem randomiziranem, dvojno slepem preskušanju faze III so pri bolnicah/bolnikih z multiplim mielomom ali rakom dojke z vsaj po eno lezijo v kosteh primerjali zoledronsko kislino 4 mg in 90 mg pamidronata vsake 3 do 4 tedne. Rezultati so dokazali, da je zoledronska kislina 4 mg pokazala učinkovitost za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SRE), ki je bila primerljiva z učinkovitostjo 90 mg pamidronata. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala pomembno zmanjšanje tveganja za 16 % pri bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli pamidronat. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti (bolnice/bolniki z rakom dojke in multiplim mielomom)

	<u>kateri koli SRE (+TIH)</u>		<u>zlomi*</u>		<u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg	zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg	zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
delež bolnic/bolnikov s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
vrednost p	0,198		0,653		0,037	
mediana časa do SRE (dnevi)	376	356	NR	714	NR	NR
vrednost p	0,151		0,672		0,026	
stopnja obolevnosti skeleta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
vrednost p	0,084		0,614		0,015	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,030		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

** velja za vse skeletne dogodke, tako za njihovo celotno število kot za trajanje vsakega dogodka med preskušanjem

NR ni bil dosežen

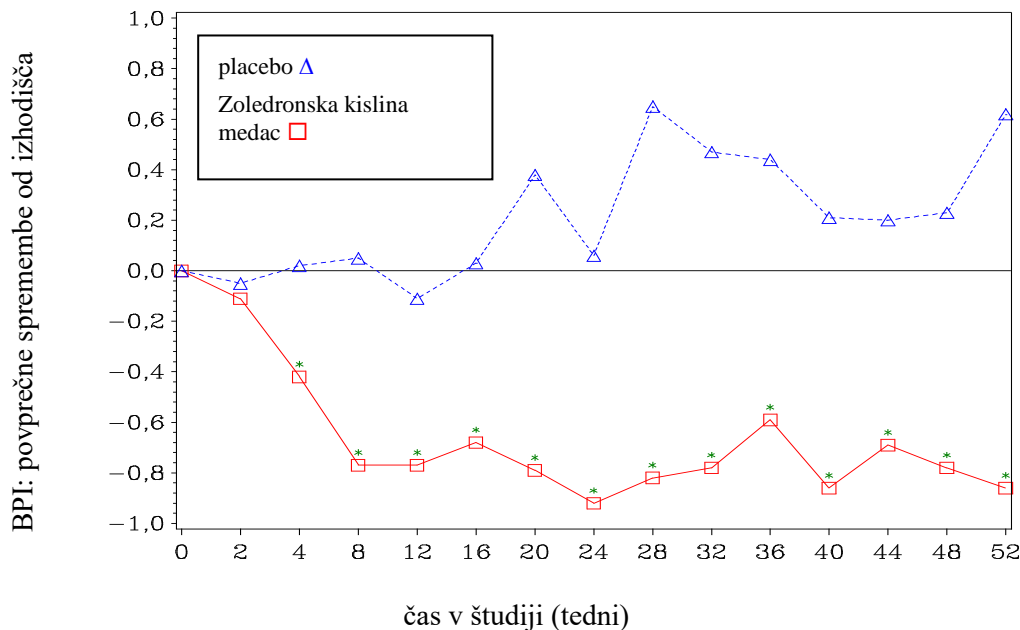
NA ne velja za ta primer

Zoledronsko kislino 4 mg so proučevali tudi v dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanju pri 228 bolnicah z dokazanimi kostnimi zasevki raka dojke, da bi ocenili učinek 4 mg zoledronske kisline na razmerje pogostnosti z okostjem povezanih dogodkov (SRE-skeletal related event), izračunano iz celotnega števila SRE dogodkov (brez hiperkalcemije; prilagojenega na predhodne zlome), deljenega s celotnim obdobjem tveganja. Bolnice so v obdobju enega leta prejemale bodisi 4 mg zoledronske kisline bodisi placebo vsake štiri tedne. V obe skupini, zdravljeni bodisi z zoledronsko kislino bodisi s placebom, so bile bolnice razporejene enakomerno.

Pogostnost SRE (dogodki/oseba-let) je bila 0,628 z zoledronsko kislino in 1,096 s placebom. Delež bolnic z vsaj enim SRE (razen hiperkalcemije) je bil v skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino 29,8 % v primerjavi s skupino s placebom, kjer je bil 49,6 % (p=0,003). V skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino, mediana časa do pojava prvega SRE ob koncu študije še ni bila dosežena, bila je signifikantno podaljšana v primerjavi s placebom (p=0,007). Pri analizi večkratnih dogodkov se je pokazalo, da je zoledronska kislina v odmerku 4 mg zmanjšala tveganje za SRE za 41 % (razmerje tveganj = 0,59, p=0,019) v primerjavi s placebom.

V skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino, so opazili statistično značilno izboljšanje na bolečinskih lestvicah (uporabili so Brief Pain Inventory, BPI) po 4 tednih in ob vseh nadaljnjih terminih primerjave s placebom v študiji (slika 1). Z zoledronsko kislino so bile vrednosti na bolečinski lestvici ves čas pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečine je spremljal trend zmanjševanja na lestvici analgezije.

Slika 1. Povprečne spremembe od izhodišča na BPI lestvici, označene so statistično značilne vrednosti p (* $p < 0,05$) za primerjavo med obema vrstama zdravljenja (4 mg zoledronska kislina v primerjavi s placebom)



Študija CZOL446EUS122/SWOG

Primarni cilj te opazovalne študije je bil ocena kumulativne incidence osteonekroze čeljustnic po 3 letih pri bolnikih z rakom in kostnimi zasevki, ki prejemajo zoledronsko kislino. Zdravljenje z zaviranjem osteoklastov, druga protitumorska zdravljenja in zobozdravstvena oskrba so potekali, kot je bilo klinično indicirano, z namenom čim boljše ponazoriti študijsko oskrbo in oskrbo v skupnosti. Začetni osnovni zobozdravstveni pregled je bil priporočen, ni pa bil obvezen.

Med 3.491 za oceno primernimi bolniki, je bila v 87 primerih potrjena diagnoza osteonekroze čeljustnic. Celokupna ocenjena kumulativna incidenca potrjenih primerov osteonekroze čeljustnic po 3 letih je bila 2,8 % (95 % IZ: 2,3-3,5 %). Po 1 letu je bil delež 0,8 %, po 2 letih pa 2,0 %. Delež potrjene osteonekroze čeljustnic po 3 letih je bil najvišji pri bolnikih s plazmocitomom (4,3 %) in najnižji pri bolnikih z rakom dojk (2,4 %). Primeri potrjene osteonekroze čeljustnic so bili statistično značilno pogostejši pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom ($p=0,03$) v primerjavi s skupino bolnikov z ostalimi raki.

Rezultati kliničnih preskušanj v zdravljenju tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

Klinične študije hiperkalcemije, povzročene s tumorjem (TIH), so pokazale, da je za učinek zoledronske kisline značilno znižanje serumskega kalcija in zmanjšanje izločanja kalcija z urinom. V študijah faze I za ugotavljanje odmerka pri bolnikih z blago do zmerno hiperkalcemijo, povzročeno s tumorjem (TIH), so bili testirani učinkoviti odmerki v razponu približno 1,2–2,5 mg.

Za oceno učinkov 4 mg zoledronske kisline v primerjavi s pamidronatom 90 mg so v vnaprej načrtovani analizi združili rezultate dveh ključnih multicentričnih študij pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH). Korigirani serumski kalcij se je hitreje normaliziral 4. dne (8 mg zoledronske kisline) in 7. dne (4 mg in 8 mg zoledronske kisline). Ugotovili so naslednje stopnje

odzivnosti:

Preglednica 6: Delež bolnikov s popolnim odzivom po dnevih v združenih raziskavah tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

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

*vrednosti p v primerjavi s pamidronatom.

Mediana časa do normalne vrednosti kalcija je bila 4 dni. Mediana časa do ponovnega pojava bolezni (ponovno zvišanje za albumin korigiranega serumskega kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) je bila pri bolnikih, zdravljenih z zoledronske kisline, 30 do 40 dni, pri tistih, ki so bili zdravljeni s pamidronatom 90 mg, pa 17 dni (vrednosti p: 0,001 za 4 mg in 0,007 za 8 mg zoledronske kisline). Med obema odmerkoma zoledronske kisline ni bilo statistično značilnih razlik.

V kliničnih preskušanjih je bilo 69 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovno pojavila ali so bili odporni proti začetnemu zdravljenju (zoledronska kislina 4 mg, 8 mg ali pamidronat 90 mg), ponovno zdravljenih z 8 mg zoledronske kisline. Stopnja odzivnosti pri teh bolnikih je bila okrog 52 %. Ker so bili ti bolniki ponovno zdravljeni samo z odmerkom 8 mg, ni na voljo podatkov, ki bi omogočali primerjavo z odmerkom 4 mg zoledronske kisline.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) je bil celotni varnostni profil v vseh treh zdravljenih skupinah (zoledronska kislina 4 in 8 mg in pamidronat 90 mg) podoben glede na vrste in izraženost.

Pediatrična populacija

Rezultati kliničnih preskušanj zdravljenja hude oblike osteogenesis imperfecta pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 leta do 17 let

Delovanje intravenske zoledronske kisline pri zdravljenju pediatričnih bolnikov (starih od 1 leta do 17 let) s hudo obliko osteogenesis imperfecta (tipov I, III in IV) so primerjali z intravenskim pamidronatom v eni mednarodni, multicentrični, randomizirani, odprti študiji s 74 oziroma 76 bolniki v vsaki od zdravljenih skupin. Obdobje zdravljenja v študiji je trajalo 12 mesecev, pred tem so imeli bolniki 4- do 9-tedensko obdobje presejanja (screening), v katerem so bolniki vsaj 2 tedna jemali vitamin D in nadomestke z elementarnim kalcijem. V kliničnem programu so bolniki v starosti od 1 leta do < 3 leta prejeli 0,025 mg/kg zoledronske kisline (do največ 0,35 mg v enkratnem odmerku) vsake 3 mesece, bolniki v starosti od 3 do 17 let pa so prejeli 0,05 mg/kg zoledronske kisline (do največ 0,83 mg v enkratnem odmerku) vsake 3 mesece. Pri otrocih, ki so zaključili enoletno zdravljenje z bodisi zoledronske kisline ali s pamidronatom v osnovni študiji, so izvedli še podaljšanje študije, da bi dolgoročno preverili splošno varnost in varnost za ledvice pri odmerjanju zoledronske kisline enkrat ali dvakrat na leto v 12-mesečnem obdobju podaljšanja.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila odstotna sprememba mineralne gostote kosti ledvenega dela hrbtenice po 12 mesecih zdravljenja glede na izhodišče. Ocenjeni učinki zdravljenja na mineralno gostoto kosti so bili podobni pri obeh učinkovinah, vendar zasnova preskušanja ni bila dovolj robustna, da bi lahko potrdili ne-inferiorno učinkovitost zoledronske kisline. V študiji namreč niso mogli jasno potrditi učinkovitosti na pogostnost zlomov ali na bolečino. O zlomih dolgih kosti spodnjih okončin so pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta, ki so prejeli zoledronske kisline, poročali v približno 24 % (zlom stegenice) in v 14 % (zlom golenice) v primerjavi z enakovrednimi bolniki, ki so prejeli pamidronat, pri katerih so o zlomu stegenice poročali v 12 %, o zlomu golenice pa v 5 %. Do teh neželenih dogodkov je pri bolnikih prihajalo neodvisno od vrste bolezni oziroma od vzročne povezanosti z zdravilom. Pogostnost vseh zlomov skupaj je bila pri bolnikih, ki so prejeli zoledronske kisline, primerljiva s pogostnostjo vseh zlomov pri bolnikih, ki

so prejeli pamidronat: 43 % (32/74) v primerjavi z 41 % (31/76). Tveganje za zlom je težko pojasniti, saj na to vpliva dejstvo, da so zlomi pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta pogosti že zaradi osnovne bolezni.

Vrste neželenih dogodkov, ki so jih opažali v tej populaciji, so bile večinoma podobne tistim, ki so jih prej opažali pri odraslih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti (glejte poglavje 4.8). V preglednici 7 so prikazani neželeni učinki, razvrščeni po pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 7: Neželeni učinki, ki so jih opažali pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta¹

Bolezni živčevja	pogosti:	glavobol
Srčne bolezni	pogosti:	tahikardija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti:	nazofaringitis
Bolezni prebavil	zelo pogosti: pogosti:	bruhanje, navzea bolečine v trebuhu
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti:	bolečine v okončinah, bolečine v sklepih, mišično-skeletne bolečine
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti: pogosti:	zvišana telesna temperatura, utrujenost reakcija akutne faze, bolečina
Preiskave	zelo pogosti: pogosti:	hipokalcemija hipofosfatemija

¹ Neželene učinke s pogostnostjo $< 5\%$ so ocenili z medicinskega vidika in pokazalo se je, da se ujemajo z že ugotovljenim varnostnim profilom zoledronske kisline (glejte poglavje 4.8).

Kaže, da je pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta uporaba zoledronske kisline povezana z večjim tveganjem za reakcijo akutne faze, hipokalcemijo in nepojasnjeno tahikardijo kot uporaba pamidronata, vendar se je z nadaljnjimi infuzijami ta razlika zmanjševala.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje zoledronsko kislino za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja tumorsko povzročene hiperkalcemije in preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri posameznih in večkratnih 5-minutnih in 15-minutnih infuzijah 2, 4, 8 in 16 mg zoledronske kisline pri 64 bolnikih z zasevki v kosteh so dobili spodnje farmakokinetične podatke, za katere so ugotovili, da so neodvisni od odmerka.

Porazdelitev

Po začetku infuzije zoledronske kisline so se plazemske koncentracije zoledronske kisline hitro zvišale, dosegle ob koncu obdobja infuzije vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na $< 10\%$ najvišje koncentracije po 4 urah in na $< 1\%$ najvišje koncentracije po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno

obdobje zelo nizkih koncentracij, ki pred drugo infuzijo zoledronske kisline na 28. dan niso presegle 0,1 % maksimalne koncentracije.

Izločanje

Intravensko dana zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa s trifaznim procesom: hitro dvofazno izginotje iz sistemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ure in $t_{1/2\beta}$ 1,87 ure, ki mu sledi dolga eliminacijska faza s terminalnim eliminacijskim razpolovnim časom $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po več odmerkih, danih vsakih 28 dni, se zoledronska kislina ni kopičila v plazmi. Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se izloči v urin 39 ± 16 % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se odstranjuje iz telesa skozi ledvice. Skupni telesni očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa in telesna masa. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infuzije, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije proti času.

Variabilnost farmakokinetičnih parametrov zoledronske kisline med posameznimi bolniki je bila velika, podobno kot pri drugih difosfonatih.

V študiji *in vitro* je imela zoledronska kislina nizko afiniteto za celične sestavine humane krvi, pri čemer je znašala povprečna vrednost razmerja med koncentracijo v krvi in koncentracijo v plazmi 0,59 v razponu koncentracij od 30 ng/ml do 5.000 ng/ml. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna, tako da nevezana frakcija predstavlja od 60 % pri koncentraciji zoledronske kisline 2 ng/ml do 77 % pri koncentraciji 2.000 ng/ml.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

O zoledronske kisline pri bolnikih s hiperkalcemijo ali pri bolnikih z insuficienco jeter ni farmakokinetičnih podatkov. Zoledronska kislina *in vitro* ne zavira humanih encimov s P450, ne kaže biotransformacije, v raziskavah na živalih pa so iz blata prestregli < 3 % danega odmerka, kar kaže, da funkcija jeter nima pomembne vloge v farmakokinetiki zoledronske kisline.

Okvara ledvic

Ledvični očistek zoledronske kisline je bil postavljen v soodnosnost z očiščkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal 75 ± 33 % očiščka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje 84 ± 29 ml/min (razpon od 22 do 143 ml/min). Analize na populaciji so pokazale, da bi bil pri bolniku z očiščkom kreatinina 20 ml/min (težka ledvična okvara) ali 50 ml/min (zmerna okvara) ustrezni napovedani očistek zoledronske kisline 37 % oziroma 72 % tistega pri bolniku, ki bi imel očistek kreatinina 84 ml/min. Pri bolnikih s težko ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min) so na voljo le omejeni farmakokinetični podatki.

Pediatrični bolniki

Majhno število podatkov o farmakokinetiki pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta kaže, da so farmakokinetične lastnosti zoledronske kisline pri otrocih v starosti od 3 do 17 let podobne tistim pri odraslih pri enakovredni ravni odmerjanja v mg/kg. Kaže, da starost, telesna masa, spol in očistek kreatinina ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost zoledronske kislini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Največji neletalni posamezni intravenski odmerek je bil 10 mg/kg telesne mase pri miših in 0,6 mg/kg pri podganah.

Subkronična in kronična toksičnost

Zoledronska kislina, dano subkutano, so dobro prenašale podgane, intravensko dano pa psi, v odmerkih do 0,02 mg/kg na dan 4 tedne dolgo. Podgane so dobro prenašale tudi do 52-tedensko subkutano dajanje po 0,001 mg/kg/dan, psi pa enako dolgo intravensko dajanje po 0,005 mg/kg enkrat na 2–3 dni.

Najpogostejša ugotovitev v študijah večkratnih odmerkov je bilo zvečanje primarne spongiozne kostne substance v metafizah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih; ta ugotovitev odseva farmakološki antiresorpcijski učinek zdravila.

Varno območje, glede na učinke na ledvici, je bilo v dolgoročnih študijah večkratnih parenteralnih odmerkov na živalih ozko, vendar kumulativne koncentracije brez neželenih učinkov (NOAEL) pri enkratnih odmerkih (1,6 mg/kg) in pri do en mesec trajajočih študijah večkratnih odmerkov (0,06–0,6 mg/kg/dan) niso kazale na učinke na ledvici v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu nameravanemu človeškemu terapevtskemu odmerku ali ki so le-tega presejali. Dolgoročneje večkratno dajanje v odmerkih okrog največjega nameravanega humanega terapevtskega odmerka zoledronske kisline je povzročilo toksične učinke v drugih organih z gastrointestinalnim traktom, jetri, vranico in pljuči vred, in na mestih intravenskega injiciranja.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Zoledronska kislina je bila teratogena pri podganah pri subkutanih odmerkih $\geq 0,2$ mg/kg. Čeprav pri kuncu niso opazili teratogenosti ali fetotoksičnosti, je bila ugotovljena toksičnost za mater. Pri najmanjšem odmerku, preskušenem pri podganah (0,01 mg/kg telesne mase), so opazili distocijo.

Mutagenost in kancerogeni potencial

V opravljenih testih mutagenosti zoledronska kislina ni bila mutagena, testiranje kancerogenosti pa ni dalo nikakršnih dokazov o kancerogenem potencialu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo ne sme priti v stik z raztopinami, ki vsebujejo kalcij, in se ne sme mešati ali dati intravensko z drugimi zdravili v isti infuzijski liniji.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta steklenica: 3 leta.

Po prvem odprtju: dokazana je bila 4-dnevna kemična in fizična stabilnost razredčenega zdravila pri 2–8 °C in 25 °C.

Kemična in fizična stabilnost med uporabo je bila dokazana za steklenice, infuzijske vrečke in infuzijske linije iz polivinilklorida, polietilena in polipropilena (napolnjene z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injekcije ali 5 % m/v raztopino glukoze) za 96 ur pri 2 do 8 °C in 25 °C.

Po prvem odprtju in redčenju: z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar

ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklenica iz stekla tipa I, zaprti z zamaškom iz halobutilne gume, prevlečene s fluoropolimerom, in z aluminijasto odtržno zaporko.

Ena viala vsebuje 100 ml koncentrata.

Zdravilo Zoledronska kislina medac je na voljo v pakiranjih po eno steklenico ali skupno pakiranje po 4 škatle s po 1 steklenico. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Nadaljnje informacije o ravnanju z zdravilom Zoledronska kislina medac 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje, vključno z navodili za pripravo nižjih odmerkov iz plastenke z že pripravljeno raztopino zdravila Zoledronska kislina medac, so navedene v poglavju 4.2.

Pri pripravljanju infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike. Samo za enkratno uporabo.

Za uporabo je primerna samo bistra raztopina brez delcev in nespremenjene barve.

Zdravstvenim delavcem svetujemo, da neporabljenega zdravila Zoledronska kislina medac ne izlijejo v gospodinjske odplake.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. avgust 2012.
Datum zadnjega podaljšanja: 28 april 2017.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09/2020

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.