

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zolacitor 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 4 mg brezvodne zoledronske kisline, kar ustreza 4,8 mg zoledronske kisline trihidrata, in 5,6 mg natrija.

En ml koncentrata vsebuje 0,8 mg brezvodne zoledronske kisline, kar ustreza 0,96 mg zoledronske kisline trihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: to zdravilo v enem mililitru vsebuje 1.12 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra in brezbarvna raztopina
pH zdravila je 6.0 - 6.5.

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 (*tumour-induced hypercalcaemia* - TIH).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zolacitor smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov.

Odmerjanje

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

Odrasli in starejši bolniki

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 glede zdravljenja bolnikov z zasevki v kosteh za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov je treba upoštevati, da začne zdravljenje učinkovati šele po 2 – 3 mesecih.

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

Odrasli in starejši bolniki

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

TIH:

Zdravljenje z zdravilom Zolacitor pri bolnikih s TIH, ki imajo tudi hudo ledvično okvaro, lahko pride v poštev šele po oceni nevarnosti in koristnih učinkov zdravljenja. Bolnike s serumskim kreatininom > 400 $\mu\text{mol/l}$ ali $> 4,5$ mg/dl so izključili iz kliničnih študij. Pri bolnikih s TIH s serumskim kreatininom < 400 $\mu\text{mol/l}$ ali $< 4,5$ mg/dl, ni potrebno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

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

Pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Zolacitor 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. Zdravila Zolacitor ne priporočajo bolnikom, ki imajo že pred uvedbo zdravljenja hudo ledvično okvaro, ki je za to skupino bolnikov opredeljena kot CLcr < 30 ml/min. Bolniki s serumskim kreatininom > 265 $\mu\text{mol/l}$ ali $> 3,0$ mg/dl so bili iz kliničnih preskušanj z zoledronsko kislino izključeni.

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 naslednji odmerek zdravila Zolacitor (glejte tudi poglavje 4.4):

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

* Odmerke 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 zdravila Zolacitor, 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 $\mu\text{mol/l}$): zvišanje za $0,5$ mg/dl ali 44 $\mu\text{mol/l}$;
- pri bolnikih s patološkim izhodiščnim kreatininom ($> 1,4$ mg/dl ali > 124 $\mu\text{mol/l}$): zvišanje za $1,0$ mg/dl ali 88 $\mu\text{mol/l}$.

V kliničnih študijah so nadaljevali z zdravljenjem z zoledronsko kislino šele, ko se je koncentracija kreatinina vrnila na raven, ki ne odstopa za več kot 10% od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Zolacitor 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 4.4 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Zolacitor 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, razredčeno v 100 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dajati v obliki ene same intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut.

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočeni manjši odmerki zoledronske kisline (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 6.3).

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zolacitor

Odvzemite ustrezni volumen koncentrata, ki ga potrebujete, kot sledi:

- 4,4 ml za odmerek 3,5 mg,
- 4,1 ml za odmerek 3,3 mg,
- 3,8 ml za odmerek 3,0 mg.

Odvzeto količino koncentrata morate razredčiti v 100 ml sterilne 9 mg/ml (0,9 % m/v) raztopine natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 % m/v) raztopine glukoze. Odmerek morate dati v obliki ene same intravenske infuzije v času, ki ne sme biti krajši od 15 minut.

Koncentrata zdravila Zolacitor se ne sme mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata, in ga je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

Bolniki morajo biti pred dajanjem zdravila Zolacitor in po njem dobro hidrirani.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, katerega od difosfonatov 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 zdravila Zolacitor moramo bolnike pregledati, da zagotovimo, da so ustrezno hidrirani.

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

Po začetku zdravljenja z zdravilom Zolacitor 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.

Zdravilo Zolacitor vsebuje isto zdravilno učinkovino kot nekatera druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje osteoporoze in Pagetove bolezni kosti. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zolacitor, ne smejo sočasno prejemati drugih zdravil, ki vsebujejo zoledronsko kislino ali katerega koli od drugih difosfonatov, saj učinki kombinacije navedenih učinkovin niso znani.

Ledvična insuficienca

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

Pri odločanju glede zdravljenja bolnikov z zasevki v kosteh za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov moramo upoštevati, da učinek zdravljenja nastopi 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

zdravilom Zolacitor 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 zdravila Zolacitor določiti raven serumskega kreatinina. Ob uvedbi zdravljenja pri bolnikih z zasevki v kosteh in blago do zmerno ledvično okvaro priporočajo manjše odmerke zdravila Zolacitor. Bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem pokažejo znaki poslabšanja ledvične funkcije, je treba zdravilo Zolacitor ukiniti. Zdravljenje z zdravilom Zolacitor 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 Zolacitor je treba spet začeti z enakim odmerkom kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

Glede na možni vpliv difosfonatov (vključno z zdravilom Zolacitor) na delovanje ledvic in ob pomanjkanju kliničnih podatkov o varnosti pri bolnikih s hudo 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 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) ter glede na samo omejene farmakokinetične podatke pri bolnikih s hudo izhodiščno ledvično okvaro (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$), uporabe zdravila Zolacitor pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ne priporočamo.

Insuficienca jeter

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

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom na terapevtskih shemah, ki vključujejo difosfonate, vključno z zoledronsko kislino. Številni izmed teh bolnikov so dobivali tudi kemoterapijo in kortikosteroide. Večina primerov, o katerih so poročali, je bila povezana z zobozdravstvenimi posegi, kot je ekstrakcija zoba. Številni izmed njih so imeli znake lokalne okužbe, vključno z osteomielitisom.

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja (na primer rak, kemoterapija, kortikosteroidi, slaba ustna higiena) je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati razmisliti o zobozdravniškem pregledu z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

Ti bolniki se morajo med zdravljenjem, če se le da, izogibati invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljustnic, lahko stomatološki kirurški poseg poslabša stanje. Za bolnike, pri katerih je zobozdravstveni poseg potreben, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitvev difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic. Lečeči zdravnik naj se pri vodenju zdravljenja posameznega bolnika opira na klinično presojo na podlagi individualne ocene razmerja med koristjo in tveganjem.

Mišično- skeletne bolečine

Izkušenj v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so dobivali zoledronsko kislino, 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.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 45.39 mmol (ali 905.6 mg) natrija na infuzijo, če je razredčeno s 100 ml 9 mg/ml (0,9 % m/v) raztopine natrijevega klorida. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Vsebnost natrija pri zmanjšanih odmerkih zoledronske kisline:

- 4.4 ml koncentrata (za odmerek 3.5 mg), razredčenega s 100 ml 9 mg/ml (0.9 % m/v) natrijevega klorida, vsebuje 39.363 mmol (904.9 mg) natrija
- 4.1 ml koncentrata (za odmerek 3.3 mg), razredčenega s 100 ml 9 mg/ml (0.9 % m/v) natrijevega klorida, vsebuje 39.348 mmol (904.6 mg) natrija
- 3.8 ml koncentrata (za odmerek 3.0 mg), razredčenega s 100 ml 9 mg/ml (0.9 % m/v) natrijevega klorida, vsebuje 39.33 mmol (904.3 mg) natrija

Če je koncentrat razredčen v 50 mg/ml (5 % m/v) raztopini glukoze, vsebuje zdravilo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na infuzijo, 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 bile narejene formalne klinične študije medsebojnega delovanja.

Kadar difosfonate dajemo sočasno z aminoglikozidi, je priporočljiva previdnost, ker utegneta imeti obe učinkovini aditiven učinek, kar bi imelo za posledico nižje koncentracije serumskega kalcija za dalj časa, kot je potrebno.

Kadar zdravilo Zolacitor 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 bolnikih, ki so sočasno prejeli zoledronsko kislino in antiangiogena zdravila, so poročali o osteonekrozi čeljustnic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije z zoledronsko kislino pri živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Zolacitor ne smete uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko pri ljudeh. Pri doječih materah je uporaba zdravila Zolacitor 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 prekinitev študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče določiti dejanskega vpliva zoledronske kisline na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Neželeni učinki, kot na primer omotica in somnolenca, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zato je ob uporabi zdravila Zolacitor potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Pogosto 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 in okorelost. Navedeni simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pri uporabi zdravila Zolacitor za odobrene indikacije so ugotovili naslednja pomembna tveganja: moteno delovanje ledvic, osteonekroza čeljustnic, reakcijo akutne faze, hipokalcemijo, očesne neželene dogodke, atrijsko fibrilacijo, anafilaksijo. Pogostnosti vsakega od navedenih ugotovljenih tveganj so prikazane v preglednici 1.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, navedeni v preglednici 1, so zbrani iz kliničnih študij in iz poročanj v obdobju po prihodu zdravila na trg, ki so sledili pretežno kroničnemu zdravljenju s 4-miligramsko zoledronske kisline:

Preglednica 1

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).

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
pogosti:	anemija
občasni:	trombocitopenija, levkopenija
redki:	pancitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni:	preobčutljivostna reakcija
redki:	angionevrotični edem
<i>Psihiatrične motnje</i>	
občasni:	anksioznost, motnje spanja
redki:	zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti:	glavobol
občasni:	omotica, parestezija, motnje v okušanju, hipestezija, hiperstezija, tremor, somnolenca
<i>Očesne bolezni</i>	
pogosti:	konjunktivitis
občasni:	zamegljen vid, skleritis in vnetje orbite
zelo redki:	uveitis, episkleritis
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni:	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulacijski kolaps
redki:	bradikardija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni:	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija
Bolezni prebavil	
pogosti:	navzea, bruhanje, anoreksija
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, artralgijska bolečina po celem telesu
občasni:	mišični krči, osteonekroza čeljustnic*
Bolezni sečil	
pogosti:	ledvična okvara
občasni:	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
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, povečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
Preiskave	
zelo pogosti:	hipofosfatemija
pogosti:	zvišanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalcemija
občasni:	hipomagneziemija, hipokaliemija
redki:	hiperkaliemija, hipernatriemija
*na podlagi kliničnih študij s predpostavljeno možnostjo primerov osteonekroze čeljustnic; na navedena poročila vplivajo moteči dejavniki, zato ni mogoče zanesljivo ugotoviti njihove vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu.	

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara ledvične funkcije

Zoledronska kislina povezuje s poročili o poslabšanju delovanja ledvic. V združeni analizi podatkov o varnosti zoledronske kisline iz registracijskih preskušanj 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 zoledronska 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 zoledronska 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 zoledronska kislina, so poročali o primerih osteonekroze (predvsem čeljustnic). Izmed teh bolnikov so številni imeli znake lokalne infekcije, vključno z osteomielitisom, in večina poročil se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali drugih zobozdravstvenih kirurških posegih. Za osteonekrozo čeljustnic je več dokumentiranih dejavnikov tveganja, med drugim diagnoza raka, sočasne terapije (na primer kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi) in druga sočasna bolezenska stanja (na primer anemija, koagulopatije, infekcije,

predobstoječe ustne bolezni). Čeprav vzročna povezava ni bila dokazana, je priporočeno, da se bolniki izogibajo zobozdravstvenim kirurškim posegom, ker utegne biti okrevanje dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.4).

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 opažali v drugih preskušanjih z zoledronsko kislino, vključno s preskušnji z zdravilom Zometa (zoledronska kislina) 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 in artralgijo. 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).

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, kot je klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, difosfonati, oznaka ATC: M05 BA 08

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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 napredujočimi malignimi boleznimi, ki zajemajo kosti

V prvi randomizirani, dvojno slepi raziskavi, kontrolirani s placebom, so primerjali zoledronske kislino 4 mg s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (*skeletal related events* - SRE) 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 mediani čas nastopa prvega 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 SRE v skupini, ki je prejela zoledronske kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so dobivali zoledronske 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 zoledronske kislino 4 mg, je imelo patološke zlome. Učinki zdravljenja so bili manj izraziti pri bolnikih z blastnimi lezijami. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 2.

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 mediani čas do prvega SRE za > 2 meseca in zmanjšala stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 30,7 % zmanjšano tveganje za razvoj SRE v skupini, ki je prejela zoledronske kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 3.

Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom prostate, ki so prejeli hormonsko zdravljenje)

	<u>katerikoli 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 SRE (%)	38	49	17	25	26	33
vrednost p	0,028		0,052		0,119	
mediani čas 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 3: Rezultati učinkovitosti (čvrsti tumorji, razen raka dojke in prostate)

	katerikoli SRE (+TIH)		zlomi *		zdravljenje kosti z obsevanjem	
	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 SRE (%)	39	48	16	22	29	34
vrednost p	0,039		0,064		0,173	
mediani čas 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 (SREs), 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 4.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti (bolnice/bolniki z rakom dojke in multiplim mielomom)

	<u>katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>zlomi *</u>		<u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledronska kislina 4 mg	pamidronat 90 mg	zoledronska kislina 4 mg	pamidronat 90 mg	zoledronska kislina 4 mg	pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
delež bolnikov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
vrednost p	0,198		0,653		0,037	
mediani čas 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

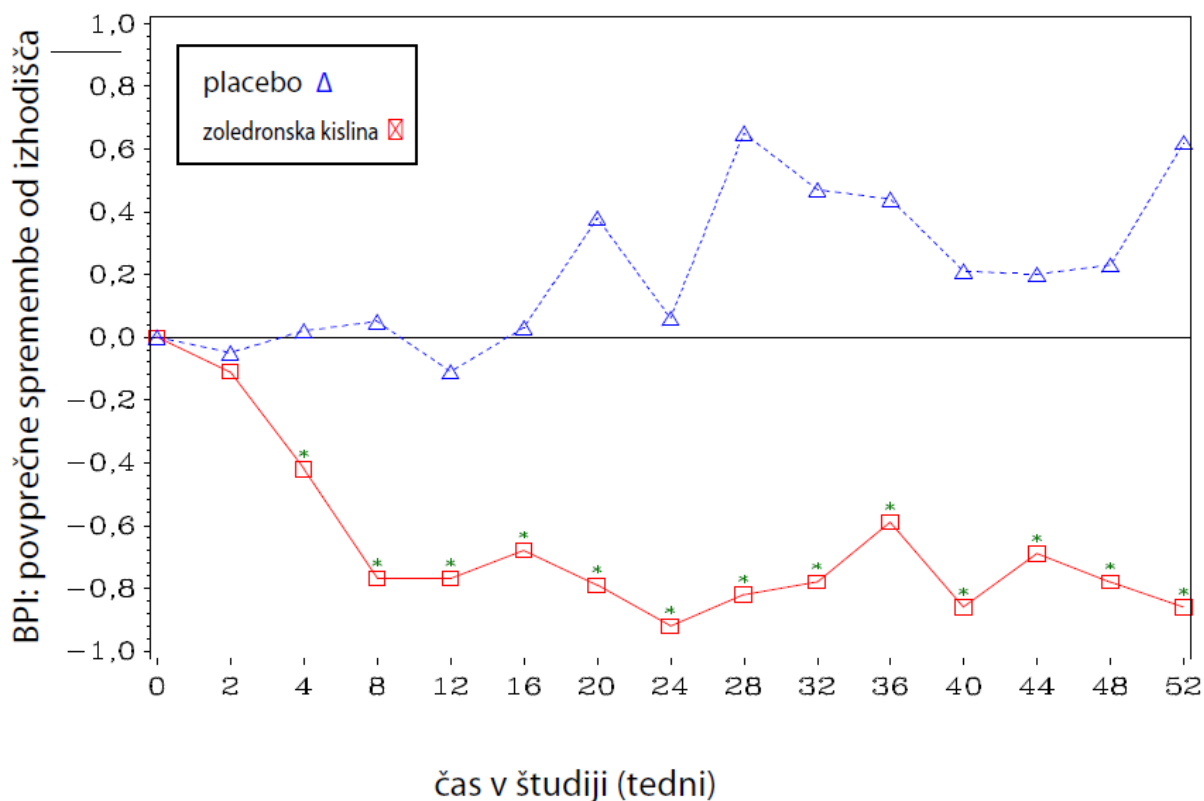
NA ne velja za ta primer

Zoledronska kislina 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), 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 zoledronska kislino bodisi s placebom, so bile bolnice razporejene enakomerno.

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

V skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, so opažali 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 zoledronska 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 (zoledronska kislina 4 mg v primerjavi s placebom)



Rezultati kliničnih preskušanj v zdravljenju tumorsko povzročene hiperkalciemije (TIH)

Klinične študije 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 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 raziskav pri bolnikih s 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 5: Delež bolnikov s popolnim odzivom po dnevih v združenih raziskavah 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			

Mediani čas do normalne vrednosti kalcija je bil 4 dni. Mediani čas do ponovnega pojava bolezni (ponovno zvišanje za albumin korigiranega serumskega kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) je bil pri bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino, 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 se niso odzvali na začetno zdravljenje (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 vrste in izraženosti.

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 zoledronsko kislino ali s pamidronatom v osnovni študiji, so izvedli še 12-mesečno podaljšanje študije, da bi preverili dolgoročno splošno varnost in varnost za ledvice pri odmerjanju zoledronske kisline enkrat ali dvakrat na leto.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila odstotna sprememba mineralne gostote kosti ledvenega dela hrbtenice po 12 mesecih zdravljenja. 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 zoledronsko kislino, 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 zoledronsko kislino, 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 6 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 6: 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 pogostostjo < 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 obveze za predložitev rezultatov študij referenčnega zdravila, ki vsebuje zoledronsko kislino za vse skupine 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.

Zoledronska kislina ne kaže nikakršne afinitete za celične sestavine krvi, vezava na plazemske beljakovine pa je majhna (okrog 56 %) in neodvisna od koncentracije zoledronske kisline.

Biotransformacija

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.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Zoledronska kislina in vitro ne zavira humanih encimov s P450.

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.

Ledvični očistek zoledronske kisline je bil postavljen v soodnosnost z očistkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal 75 ± 33 % očistka 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 očistkom kreatinina 20 ml/min (huda 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 hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min) so na voljo le omejeni farmakokinetični podatki.

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki s hiperkalcemijo ali bolniki z insuficienco jeter

O zoledronski kislini pri bolnikih s hiperkalcemijo ali pri bolnikih z insuficienco jeter ni farmakokinetičnih podatkov.

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 zoledronski 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 metafazah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih; ta ugotovitev odseva farmakološki antiresorpcijski učinek zdravila.

Varno območje glede učinkov na ledvice 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 ledvice v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu nameravanemu človeškemu terapevtskemu odmerku ali ki so le-tega presegali. Dolgoročnejše večkratno dajanje v odmerkih okrog največjega nameravanega humanega terapevtskega odmerka zoledronske kisline je povzročilo toksične učinke v drugih organih, vključno z gastrointestinalnim traktom, jetri, vranico in pljuči, in na mestih intravenskega injiciranja.

Reproduktivna toksičnost

Zoledronska kislina je bila teratogena pri podganah pri subkutanih odmerkih $\geq 0,2$ mg/kg. Čeprav pri kuncih 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 (E421)
natrijev citrat (E331)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6 in tistimi omenjenimi spodaj.

Da se izognete možnim nezdružljivostim, razredčite koncentrat zdravila Zolacitor z 9 mg/ml (0,9 % m/v) raztopino natrijevega klorida, v kateri ni kalcija, ali s 50 mg/ml (5 % m/v) raztopino glukoze, v kateri ni kalcija.

To zdravilo ne smete mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata, in jo je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Po redčenju: iz mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če je uporabnik ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri temperaturi 2 – 8°C. Raztopino, ki je bila shranjena v hladilniku, je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Zolacitor 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjeno v 5-mililitrsko plastično vialo iz prozornega, brezbarvnega cikloolefinskega kopolimera z zamaškom iz butilne gume in aluminijasto zaporko s plastičnim zaščitnim pokrovčkom.

Pakiranje zdravila Zolacitor 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 1 ali 4 vialo.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Študije s steklenimi steklenicami, več vrstami vreč za infundiranje in več vrstami infuzijskih sistemov, izdelanih iz polivinilklorida, polietilena in polipropilena (predhodno napolnjenih z 9 mg/ml (0,9 % m/v) raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 % m/v) raztopino glukoze, niso pokazale nezdružljivosti z zoledronsko kislino.

Pred uporabo je treba 5,0 ml koncentrata iz ene vialo oziroma ustrezeni volumen odvzetega koncentrata dodatno razredčiti s 100 ml infuzijske raztopine v kateri ni kalcija, 9 mg/ml (0,9 % m/v) raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 % m/v) raztopino glukoze. Če je bila raztopina shranjena v hladilniku, jo je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.

Nadaljnje informacije o ravnanju z zdravilom Zolacitor, vključno z navodili za pripravo manjših odmerkov, so navedene v poglavju 4.2.

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

Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Zdravstvenim delavcem svetujemo, da neporabljenega zdravila Zolacitor ne izlijejo v gospodinjske odpadke.

Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporaba pri pediatrični populaciji

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-2348/12

5363-I-2349/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.11.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.8.2012