

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Fresenius Kabi 4 mg/5 ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

1 ml koncentrata vsebuje 0,8 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

bistra in brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (patoloških zlomov, spinalne kompresije, obsevanja ali operacije kosti ali tumorsko povzročene hiperkalcemije) pri odraslih bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti.
- Zdravljenje odraslih bolnikov s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zoledronska kislina Fresenius Kabi smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov.

Bolnikom, ki prejemale zdravilo Zoledronska kislina Fresenius Kabi, je treba izročiti 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 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 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 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

Tumorsko povzročena hiperkalciemija (TIH):

Zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi pri bolnikih s TIH, ki imajo tudi hudo ledvično okvaro, lahko pride v poštev šele po oceni razmerja med tveganjem in koristjo zdravljenja. Bolnike s serumskim kreatininom > 400 µmol/l ali > 4,5 mg/dl so izključili iz kliničnih študij. Pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalciemijo (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 zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi 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 Zoledronska kislina Fresenius Kabi ni priporočljivo dajati 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 µmol/l ali > 3,0 mg/dl so bili iz kliničnih preskušanj z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi 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), se priporoča naslednji odmerek zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi (glejte tudi poglavje 4.4):

| Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min) | Priporočeni odmerek zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi* |
|---|---|
| > 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 ciljno AUC 0,66 (mg-hr/l) (CLcr=75 ml/min). Pričakuje se, da bo pri bolnikih z ledvičnimi okvarami AUC po zmanjšanih odmerkih enaka kot pri bolnikih z očistkom kreatinina 75 ml/min.

Po uvedbi terapije je treba izmeriti serumski kreatinin pred vsakim odmerkom zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi, 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 zoledronske 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 zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi 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 od 1 do 17 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Zoledronska kislina Fresenius Kabi 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, nadaljnje razredčeno v 100 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dajati v obliki enkratne intravenske infuzije, ki traja najmanj 20 minut.

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočeni manjši odmerki zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 4.4).

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi

Odvzemite ustrezní volumen potrebnega koncentrata, 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

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

Odvzeto količino koncentrata morate nadalje razredčiti v 100 ml sterilne 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida ali 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze. Odmerek morate dati v obliki enkratne intravenske infuzije v času, ki ne sme biti krajši od 20 minut.

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

Bolniki morajo biti pred dajanjem zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi 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 zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi moramo bolnike oceniti, da zagotovimo, da so ustrezno hidrirani.

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

Po začetku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi 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 aktivno učinkovino, so na voljo za zdravljenje osteoporoze in Pagetove bolezni kosti. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Fresenius Kabi, ne smejo sočasno prejemati še 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 morebitna korist zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi odtehta možno nevarnost.

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.

Zdravilo Zoledronska kislina Fresenius Kabi, uporabljeno, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2,

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 Zoledronska kislina Fresenius Kabi in drugimi difosfonati, pa tudi uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Razvoj poškodbe ledvic zaradi uporabe zoledronske kisline je lahko povezan z visoko koncentracijo v plazmi, ki poveča znotrajcelično koncentracijo zoledronske kisline in tveganje za poškodbe celic. Čeprav se nevarnost zmanjša, če 4 mg odmerek zoledronske kisline dajemo 20 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 pri nekaterih bolnikih, ki kronično prejemajo zoledronska kislino v priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov, pojavlja tudi zvišanje serumskega kreatinina.

Bolnikom je treba pred vsakim odmerkom zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi določiti raven serumskega kreatinina. Po uvedbi zdravljenja pri bolnikih z zasevki v kosteh in blago do zmerno ledvično okvaro se priporočajo manjši odmerki zoledronske kisline. Bolnikom, katerim se med zdravljenjem pokažejo znaki poslabšanja ledvične funkcije, je treba zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi prekiniti. Zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi se sme spet začeti šele, ko se serumski kreatinin vrne na vrednost, ki ne odstopa za več kot 10 % od izhodiščne.

Zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi 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 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 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 le omejene farmakokinetične podatke pri bolnikih s hudo izhodiščno ledvično okvaro (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$), uporabe zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi 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

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Zoledronska kislina Fresenius Kabi v kliničnih preskušanjih in tistih, ki so se z njim zdravili po začetku trženja zdravila.

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba začetek zdravljenja oziroma nov cikel zdravljenja odložiti, razen v primeru nujnih stanj.

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z difosfonati priporočeno opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Pri ocenjevanju posameznikovega tveganja za pojav osteonekroze čeljustnic je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- potentnost difosfonata (tveganje je večje pri visoko potentnih spojinah), pot uporabe (tveganje je večje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek difosfonata,
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje,
- sočasno zdravljenje: kemoterapija, zaviralci angiogeneze (glejte poglavje 4.5), zdravljenje z obsevanjem vratu in glave, kortikosteroidi,
- anamneza zobnih bolezni, slaba ustna higiena, periodontalna bolezen, invazivni zobni posegi (na primer ekstrakcija zoba) in slabo prilagajanje se zobne proteze.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine, otekline, neceljenje ran ali izcedki iz ran, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Med zdravljenjem je potrebno invazivne zobozdravstvene posege opraviti šele po temeljitem premisleku, povsem pa se jim je treba izogibati v času blizu termina odmerjanja zoledronske kisline.

Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z difosfonatom razvije osteonekroza čeljustnic, utegne stomatološka operacija stanje poslabšati. Za bolnike, ki potrebujejo zobozdravstveni poseg, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitve zdravljenja z difosfonatom zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic.

Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zoledronske kislino, dokler se stanje ne razreši in dokler se ne zmanjša vpliv ostalih dejavnikov tveganja, če je to mogoče.

Osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgotrajnem 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 prejema 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 zoledronske kislino.

Mišično-skeletne bolečine

Iz izkušenj v obdobju trženja zdravila pri bolnikih, ki so dobivali zoledronske kislino, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2, so poročali, sicer redko, o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so bolnike občasno tudi onesposobile. Čas do pojava simptomov je bil različen: od enega dneva do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnikov so po prekinitvi zdravljenja simptomi minili. 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 kjer koli 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 kakršne koli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Hipokalciemija

Pri bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino, so poročali o hipokalciemiji. V primerih hude hipokalciemije so sekundarno poročali o srčnih aritmijah in nevroloških neželenih dogodkih (vključno s konvulzijami, hipestezijo in tetanijo). Poročali so tudi o primerih hude hipokalciemije, zaradi katere je bilo treba bolnika hospitalizirati. V nekaterih primerih je lahko hipokalciemija življenjsko ogrožajoča (glejte poglavje 4.8). Pri dajanju zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi sočasno z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipokalciemijo, je potrebna previdnost, saj lahko delujejo sinergistično in povzročijo hudo hipokalciemijo (glejte poglavje 4.5). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi je treba izmeriti vrednost kalcija v serumu in odpraviti morebitno hipokalciemijo. Bolniki morajo prejemati zadostno količino kalcija in vitamina D.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah so zoledronsko kislino, uporabljeno, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2, 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, kalcitoninom ali diuretiki Henlejeve zanke, je priporočljiva previdnost, ker se utegnejo učinki teh zdravil seštevati, kar bi imelo za posledico nižje koncentracije serumskega kalcija za dalj časa, kot je potrebno (glejte poglavje 4.4).

Kadar zdravilo Zoledronska kislina Fresenius Kabi 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 zdravilo Zoledronska kislina Fresenius Kabi uporabljamo v kombinaciji s talidomidom.

Previdnost je priporočljiva, kadar se zoledronska kislina uporablja hkrati z antiangiogenimi zdravili, kajti pri bolnikih, ki so sočasno prejemali ta zdravila, so opažali večjo incidenco osteonekroze čeljustnic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije z zoledronsko kislino na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi ne smete uporabljati med nosečnostjo. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati naj se izogibajo zanositvi.

Dojenje

Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko. Pri doječih ženskah je uporaba zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi 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 hipokalciemijo (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 strojev

Neželeni učinki, kot na primer omotica in somnolenca, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in

upravljanja strojev, zato je ob uporabi zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi 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, uporabljene, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2, simptomi pa vključujejo bolečine v kosteh, povišano telesno temperaturo, utrujenost, artralgijsko, mialgijsko, mrzlico in artritis s posledičnim otekanjem 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: okvaro delovanja ledvic, osteonekrozo čeljustnic, reakcijo akutne faze, hipokalcemijo, atrijsko fibrilacijo, anafilaksijo, intersticijsko bolezen pljuč. 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 mg 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

| | | |
|--|---|---|
| <i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i> | pogosti: občasni: redki: | anemija trombocitopenija, levkopenija pancitopenija |
| <i>Bolezni imunskega sistema</i> | občasni: redki: | preobčutljivostna reakcija angionevrotični edem |
| <i>Psihiatrične motnje</i> | občasni: redki: | anksioznost, motnje spanja zmedenost |
| <i>Bolezni živčevja</i> | pogosti: občasni: zelo redki: | glavobol omotica, parestezija, disgevizija, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca konvulzije, hipestezija in tetanija (zaradi hipokalcemije) |
| <i>Očesne bolezni</i> | pogosti: občasni: redki: zelo redki: | konjunktivitis zamegljen vid, skleritis in vnetje orbite uveitis episkleritis |
| <i>Srčne bolezni</i> | občasni: redki: | hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulatorni kolaps bradikardija, aritmija (zaradi hipokalcemije) |

| | | |
|--|---------------|---|
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | | |
| | občasni: | dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija |
| | redki: | intersticijska bolezen pljuč |
| Bolezni prebavil | | |
| | pogosti: | navzea, bruhanje, zmanjšan apetit |
| | občasni: | driska, zaprtost, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta |
| Bolezni kože in podkožja | | |
| | občasni: | srbenje, izpuščaj (vključno z eritematoznim in makularnim izpuščajem), povečano potenje |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | | |
| | pogosti: | bolečine v kosteh, mialgija, artralgija, bolečine po celem telesu |
| | občasni: | mišični krči, osteonekroza čeljustnic |
| | zelo redki: | osteonekroza zunanega slušnega kanala (neželeni učinek skupine difosfonati) in osteonekroza na drugih anatomske lokacijah, vključno s stegenico 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: | povišana telesna temperatura, gripi podoben sindrom (z utrujenostjo, mrzlico, splošnim slabim počutjem in zardevanjem) |
| | občasni: | astenija, periferni edem, reakcije na mestu injiciranja (vključujoč bolečino, iritacijo, otekanje, zatrdlino), bolečina v prsih, povečanje 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, hipokalcemija |
| | občasni: | hipomagneziemija, hipokaliemija |
| | redki: | hiperkaliemija, hipernatriemija |

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara ledvične funkcije

Zoledronska kislina, uporabljena, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2, 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 tveganja za poslabšanje delovanja ledvic so dehidracija, predhodna ledvična okvara, večkratni cikli 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

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je zdravilo Zoledronska kislina Fresenius Kabi (glejte poglavje 4.4). Izmed teh bolnikov so številni sočasno 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 zobozdravstvenih 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), 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 preskušnji z zoledronske kislino v odmerku 4 mg vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem, na katerem temelji povečana pojavnost atrijske fibrilacije v tem edinem kliničnem preskušanju, ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila zajema sklop simptomov, ki vključujejo povišano telesno temperaturo, mialgijo, glavobol, bolečine v okončinah, navzeo, bruhanje, diarejo, artralgijo in artritis s posledičnim otekanjem sklepov. Do navedenih simptomov pride v ≤ 3 dneh po infuziji zoledronske kisline (uporabljene, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2). Omenjeno reakcijo opisujejo tudi z izrazoma "gripi podobni simptomi" ali "simptomi po odmerjanju".

Atipičen zlom stegenice

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

Neželeni učinki, povezani s hipokalcemijo

Hipokalcemija predstavlja pomembno tveganje, ki ga opazajo med uporabo zoledronske kisline za odobrene indikacije. Na podlagi pregleda primerov v kliničnih preskušanjih in primerov, ki so jih opazili po prihodu zdravila na trg, obstajajo zadostni dokazi o povezavi med zdravljenjem z zoledronske kislino, opisano hipokalcemijo in sekundarnim pojavom aritmij. Poleg tega obstajajo dokazi o povezavi med hipokalcemijo in sekundarnimi nevrološkimi dogodki, opisanimi v teh primerih, vključno s konvulzijami, 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

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 opazili okvarjeno 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 boleznosti kosti, difosfonati, oznaka ATC: M05BA08

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 zaviranja 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 zaviralec resorpcije kosti, ima tudi več protitumorskih lastnosti, ki bi lahko prispevale k njeni celokupni učinkovitosti pri zdravljenju boleznosti z zasevki v kosteh. V predkliničnih raziskavah so dokazali sledeče lastnosti:

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

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

V prvi randomizirani, dvojno slepi raziskavi, kontrolirani s placebom, so primerjali zoledronsko kislino 4 mg s placebom pri preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov (SREs) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina 4 mg je signifikantno značilno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli vsaj en z okostjem povezan dogodek (SRE), podaljšala mediano časa do 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 (SREs) 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. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 2.

V drugi raziskavi, v katero so bili vključeni čvrsti tumorji, razen raka dojke in prostate, je zoledronska kislina 4 mg signifikantno značilno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli z okostjem povezani dogodek (SRE), podaljšala mediano časa do nastopa 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 (SREs) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 3.

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

| | kateri koli SRE (+TIH) | | zlomi* | | zdravljenje kosti z obsevanjem | |
|--|--------------------------|---------|--------------------------|---------|--------------------------------|---------|
| | 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 čas do nastopa 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)

| | kateri koli 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 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 čas do nastopa vsakega dogodka med preskušanjem;

NR ni bil dosežen;

NA ne velja za ta primer.

V tretjem randomiziranem, dvojno slepem preskušanju III. faze 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 učinkovitost zoledronske kisline 4 mg za

preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs) 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. Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: 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 čas do nastopa vsakega dogodka med preskušanjem;

NR ni bil dosežen;

NA ne velja za ta primer.

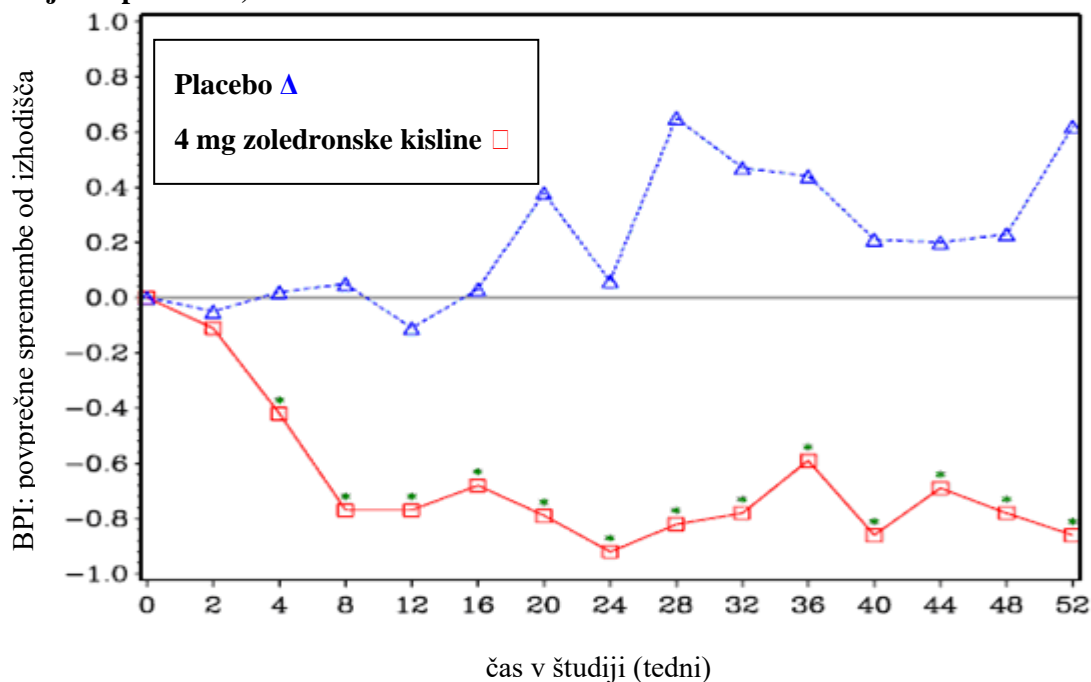
Zoledronska kislina 4 mg so proučevali tudi v dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanju pri 228 bolnicah z dokazanimi kostnimi zasevki raka dojke, da bi ocenili učinek zoledronske kisline 4 mg na razmerje pogostnosti z okostjem povezanih dogodkov (SRE), izračunano iz celotnega 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 zoledronsko kislino bodisi s placebom, so bile bolnice razporejene enakomerno.

Pogostnost SRE (dogodki/osebe-leta) 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 in je bila signifikantno značilno podaljšana v primerjavi s placebom (p=0,007). Pri analizi večkratnih dogodkov se je pokazalo, da je zoledronska kislina 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 naslednjih časovnih točkah tekom preskušanja, v primerjavi s placebom (slika 1). Z zoledronsko kislino so bile vrednosti na bolečinski lestvici ves čas pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečine pa je spremljalo zmanjšanje na lestvici analgezije.

Slika 1. Povprečne spremembe glede na izhodišče 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 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 I. faze za ugotavljanje odmerka na 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 zoledronske kisline 4 mg v primerjavi s pamidronatom 90 mg so vnaprej načrtovani analizi združili rezultate dveh ključnih multicentričnih raziskav na bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH). Korigirani serumski kalcij se je hitreje normaliziral 4. dan (8 mg zoledronske kisline) in 7. dan (4 mg in 8 mg zoledronske kisline) jemanja. Ugotovili so naslednje stopnje odzivnosti:

Preglednica 5: 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 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 so 69 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovno pojavila ali so bili neodzivni na začetno zdravljenje (zoledronska kislina 4 mg, 8 mg ali pamidronat 90 mg), ponovno zdravili 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 na 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 vrsto 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 bolniki prestali 4- do 9-tedensko obdobje presejanja (screening), v katerem so 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 kislino 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 bil odstotek spremembe 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 zoledronske 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 vzroka zanjo. Pogostnost vseh zlomov skupaj je bila pri bolnikih, ki so prejeli zoledronske kislino 43 % (32/74) in je bila primerljiva s pogostnostjo vseh zlomov pri bolnikih, ki so prejeli pamidronat: 41 % (31/76). Tveganje za zlom je težko oceniti, saj so zlomi pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta pogosti že pri sami bolezni.

Vrste neželenih učinkov, 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 6: Neželeni učinki, ki so jih opažali pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta¹

| | | |
|---|---------------------------|---|
| <i>Bolezni živčevja</i> | pogosti: | glavobol |
| <i>Srčne bolezni</i> | pogosti: | tahikardija |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> | pogosti: | nazofaringitis |
| <i>Bolezni prebavil</i> | zelo pogosti: pogosti: | bruhanje, navzea bolečine v trebuhu |
| <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i> | pogosti: | bolečine v okončinah, bolečine v sklepih, mišično-skeletne bolečine |

| | | |
|--|---------------|--|
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | | |
| | zelo pogosti: | povišana telesna temperatura, utrujenost |
| | pogosti: | reakcija akutne faze, bolečina |
| Preiskave | | |
| | zelo pogosti: | hipokalcemija |
| | pogosti: | 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, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2 (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 z referenčnim zdravilom, ki vsebuje zoledronsko kislino, za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja tumorsko povzročene hiperkalciemije 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

Po enkratnih 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.

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

Intravensko aplicirana 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 % znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infuzije, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa. Čas infundiranja 20 minut zagotavlja sprejemljivo najvišjo koncentracijo v plazmi brez večjega tveganja za nefrotoksičnost.

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

O zoledronski kislini pri bolnikih s hiperkalciemijo ali pri bolnikih z insuficienco jeter ni farmakokinetičnih podatkov. Zoledronska kislina *in vitro* ne zavira humanih encimov 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.

Za ledvični očistek zoledronske kisline je bila prikazana soodnosnost z očiščkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal 75 ± 33 % očiščka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom znašal v povprečju 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 z očistkom kreatinina 84 ml/min. Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min) so na voljo le omejeni farmakokinetični podatki.

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

Pediatrična populacija

Majhno število podatkov o farmakokinetiki pri otrocih s hudo obliko osteogenesis imperfecta nakazuje, 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 enkratni intravenski odmerek je bil 10 mg/kg telesne mase pri miših in 0,6 mg/kg pri podganah.

Subkronična in kronična toksičnost

Zoledronsko kislino, aplicirano subkutano, so dobro prenašale podgane, aplicirano intravensko pa psi, v odmerkih do 0,02 mg/kg na dan 4 tedne. 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 večkratnega odmerjanja je bila zvečanje primarne spongiozne kostne substance v metafizah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih; ta ugotovitev odseva farmakološki učinek zdravila, zaviranje resorpcije.

Varno območje, glede učinkov na ledvice, je bilo v dolgoročnih študijah večkratnega parenteralnega odmerjanja na živalih ozko, vendar kumulativne koncentracije brez neželenih učinkov (NOAELs) 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 učinkov na ledvice pri odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu nameravanemu človeškemu terapevtskemu odmerku ali večji od le-tega. Dolgoročneje 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 kuncu niso opazili teratogenosti ali fetotoksičnosti, je bila ugotovljena toksičnost za mater. Pri najmanjšem odmerku, preskušeni 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

Da se izognemo možnim nezdružljivostim, razredčimo koncentrat zoledronske kisline z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze.

Zdravila ne smemo mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata. Treba ga je dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po redčenju: kemična in fizikalna stabilnost sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika, čas običajno ne sme preseči 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C. Raztopino, ki jo vzamemo iz hladilnika, 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

Plastična viala, izdelana iz brezbarvnega polipropilena, zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijaste zaporke s plastičnim flip-off pokrovčkom.

Pakiranje vsebuje 1, 4 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba 5,0 ml koncentrata iz posamezne viala oziroma ustrezeni volumen odvzetega koncentrata nadalje razredčiti s 100 ml infuzijske raztopine, v kateri ni kalcija (0,9 % [9 mg/ml] raztopina natrijevega klorida ali 5 % [50 mg/ml] raztopina glukoze).

Študije s steklenicami, kot tudi z več vrstami vsebnikov, izdelanih iz polivinilklorida, polietilena in polipropilena (napolnjenimi z 0,9 % [9 mg/ml] raztopino natrijevega klorida ali 5 % [50 mg/ml] raztopino glukoze), niso pokazale nezdružljivosti z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi.

Nadaljnje informacije o ravnanju z zdravilom Zoledronska kislina Fresenius Kabi, vključno z navodili za pripravo nižjih odmerkov, 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 neuporabljenega zdravila Zoledronska kislina Fresenius Kabi ne izlijejo v gospodinjske odplake.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
D-61346 Bad Homburg v.d.H
Nemčija

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

H/13/01710/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08.03.2013
Datum zadnjega podaljšanja: 11.10.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.06.2018