

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Orion 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, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

En ml koncentrata vsebuje 0,8 mg zoledronske kisline.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje približno 5,63 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra in brezbarvna raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (patološki zlomi, spinalna kompresija, obsevanje ali operacija kosti ali tumorsko povzročena hiperkalciemija) pri odraslih bolnikih z napreduvalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti.

Zdravljenje odraslih bolnikov s tumorsko povzročeno hiperkalciemijo (*tumour-induced hypercalcaemia* - TIH).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

##### Odmerjanje

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

Odrasli in starejši bolniki

Priporočeni odmerek za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napreduvalimi 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 hiperkalciemije (TIH)

#### *Odrasli in starejši bolniki*

Priporočeni odmerek za hiperkalciemijo (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 Orion 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 tumorsko povzročeno hiperkalciemijo (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 napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti

Pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Orion 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 Orion 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 Zoledronska kislina Orion (glejte tudi poglavje 4.4):

<b>Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)</b>	<b>Priporočeni odmerek zdravila Zoledronska kislina Orion *</b>
$> 60$	$4,0$ mg
$50$ – $60$	$3,5$ mg*
$40$ – $49$	$3,3$ mg*
$30$ – $39$	$3,0$ mg*

\*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 Zoledronska kislina Orion, 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 Zoledronska kislina Orion je treba spet začeti z enakim odmerkom kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

#### *Pediatrična populacija*

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

mogoče dati.

### Način uporabe

#### Intravenska uporaba

Koncentrat zdravila Zoledronska kislina Orion, razredčen v 50 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dati v obliki ene same intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut.

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočeni nižji odmerki zdravila Zoledronska kislina Orion (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 6.3).

#### Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Orion

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 Zoledronska kislina Orion pred uporabo glejte poglavje 6.6. Odvzeto količino koncentrata morate razredčiti v 50 ml sterilne 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida ali 50 mg/ml raztopine glukoze. Odmerek morate dati v obliki ene same intravenske infuzije v času, ki ne sme biti krajši od 15 minut.

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, za druge difosfonate ali katerokoli 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 Orion 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 Zoledronska kislina Orion 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.

Poročali so o primerih hude hipokalcemije, ki je zahtevala hospitalizacijo. V nekaterih primerih lahko pride do življenjsko nevarne hipokalcemije.

Zdravilo Zoledronska kislina Orion vsebuje isto učinkovino (zoledronska kislino) kot zdravilo Aclasta. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Orion, ne smejo sočasno prejemati katerih koli drugih zdravil, ki vsebujejo zoledronska kislino ali kateregakoli 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 Zoledronska kislina Orion 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.

Zoledronska 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 Zoledronska kislina Orion 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 zoledronska kislino v priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov.

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

Glede na možni vpliv zoledronske kisline 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) in glede na samo omejene farmakokinetične podatke pri bolnikih s hudo izhodiščno ledvično okvaro (očistek kreatinina  $< 30 \text{ ml/min}$ ), uporabe zdravila Zoledronska kislina Orion 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

Poročali so o osteonekrozi čeljustnic (*osteonecrosis of the jaw* - ONJ) pri bolnikih, predvsem pri tistih z rakom, ki se zdravijo z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot zoledronska kislina. Številni od teh bolnikov so dobivali tudi kemoterapijo in kortikosteroide. Večina primerov, o katerih so poročali, je bila povezana z zobozdravniškimi postopki, na primer ekstrakcijo zoba. Številni izmed njih so imeli znake lokalne okužbe, med katere sodi tudi osteomielitis.

Pri oceni tveganja za pojav ONJ pri posamezniku je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- jakost difosfonata (večje tveganje je pri višjih jakostih), pot uporabe (večje tveganje je pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek,
- rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, kajenje,
- anamneza zobne bolezni, slaba ustna higiena, paradontalna bolezen, invazivni zobozdravstveni posegi in slabo prilegajoča se zobna proteza.

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati razmisliti o zobozdravniškem pregledu z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

Ti bolniki se morajo med zdravljenjem po možnosti izogibati invazivnim zobozdravstvenim postopkom. Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljustnic, utegne stomatološka operacija stanje poslabšati. Glede bolnikov, pri katerih so potrebni zobozdravstveni postopki, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitvev difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje osteonekroze čeljustnic. Pri pripravi načrta zdravljenja za vsakega bolnika posebej naj klinična presoja lečečega zdravnika temelji na presoji razmerja koristi in tveganja.

#### Mišično-skeletne bolečine

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

#### Atipičen zlom stegenice

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

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

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

#### Pomožne snovi

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

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

Prejeli so poročila o ONJ pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zoledronsko kislino in sočasno z antiangiogenimi zdravili.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

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

##### Dojenje

Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko. Pri doječih ženskah je uporaba zdravila Zoledronska kislina Orion 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 Zoledronska kislina Orion 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 zdravila Zoledronska kislina Orion, 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 Zoledronska kislina Orion za odobrene indikacije so ugotovili naslednja pomembna tveganja:  
moteno delovanje ledvic, osteonekrozo čeljustnic, reakcijo akutne faze, hipokalcemijo, očesne neželene dogodke, atrijsko fibrilacijo, anafilaksijo. Pogostnosti vsakega od navedenih ugotovljenih tveganj so prikazane v preglednici 1.

#### Tabelarični 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 zoledronsko kislino:

#### **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).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	-	anemija	trombocitopenija, levkopenija	pancitopenija	-	-
Bolezni imunskega sistema	-		preobčutljivostna reakcija	angionevrotični edem	-	-
Psihiatrične motnje	-		anksioznost, motnje spanja	zmedenost	-	-
Bolezni živčevja	-	glavobol	omotica, parestezija, motnje v okušanju, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca	-	-	-
Očesne bolezni	-	konjunktivitis	zamegljen vid, skleritis in vnetje orbite	-	uveitis, episkleritis	-
Srčne bolezni	-	-	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulacijski kolaps	bradikardija	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	-	-	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija	intersticijska pljučna bolezen	-	-
Bolezni prebavil		navzea, bruhanje, anoreksija	driska, zapeka, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta			
Bolezni kože in podkožja	-	-	srbenje, izpuščaj (z eritematoznim in makularnim izpuščajem vred), povečano potenje	-	-	-
Bolezni mišično-skeletnega sistema in	-	bolečine v kosteh, mialgija, artralgija,	mišični krči, osteonekroza čeljustnic	-	-	-



	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
vezivnega tkiva		bolečine po celem telesu				
Bolezni sečil	-	ledvična okvara	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija	-	-	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	-	zvišana telesna temperatura, gripi podoben sindrom (z utrujenostjo, okorelostjo, splošnim slabim počutjem in napadi rdečice)	astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključujoč bolečino, iritacijo, otekanje, zatrdlino), bolečina v prsih, zvečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija	-	-	-
Preiskave	hipofosfatemija	zvišanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalcemija	hipomagneziemija, hipokaliemija	hiperkaliemija, hipernatriemija	-	-

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Okvara ledvične funkcije

Zoledronsko kislino povezujejo s poročili o poslabšanju delovanja ledvic. V analizi združenih podatkov o varnosti iz registracijskih preizkušanj zoledronske kisline za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti, je bila pogostnost neželenih dogodkov ledvične okvare, za katere obstaja sum, da so povezani z zoledronsko kislino (neželeni učinki), naslednja: multipli mielom (3,2%), rak prostate (3,1%), rak dojk (4,3%), pljuč in drugi čvrsti tumorji (3,2%). Med dejavniki, ki lahko povečajo možnost poslabšanja delovanja ledvic, so dehidracija, predhodna ledvična okvara, večkratni ciklusi zdravljenja z zoledronsko kislino ali drugimi difosfonati, kot tudi sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil ali čas infundiranja, ki je krajši od priporočenega. Poslabšanje delovanja ledvic, napredovanje do ledvične odpovedi in dialize so opisovali pri bolnikih po začetnem oziroma enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline (glejte poglavje 4.4).

##### Osteonekroza čeljustnic

Predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je 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 opazili v drugih preskušanjih z zoledronsko kislino, vključno s preskušnji z zoledronsko kislino v odmerku 4 mg vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem, na katerem temelji zvišana pojavnost atrijske fibrilacije v tem edinem kliničnem preskušanju, ni znan.

#### Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila zajema sklop simptomov, ki vključujejo zvišano telesno temperaturo, mialgijo, glavobol, bolečine v okončinah, navzeo, bruhanje, diarejo in artralgijo. Do navedenih simptomov pride v  $\leq 3$  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 opazili slabše delovanje ledvic (vključno z ledvično odpovedjo) in nepravilnosti elektrolitov v serumu (vključno s kalcijem, fosforjem in magnezijem). V primeru hipokalcemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata v skladu s klinično indikacijo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

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

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

### Farmakodinamični učinki

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

#### 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 zoledronsko 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 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 SRE v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so dobivali zoledronsko kislino 4 mg, so poročali o manjšem porastu bolečin kot tisti, ki so dobivali placebo, ta razlika pa je dosegla statistično značilnost v 3., 9., 21. in 24. mesecu. Manj bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino 4 mg, je imelo patološke zlome. Učinki zdravljenja so bili manj izraziti pri bolnikih z blastnimi lezijami. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 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 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 zoledronsko 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)

	katerikoli 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	
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 SREs (%)	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)

	katerikoli SRE (+TIH)		zlomi*		zdravljenje kosti z obsevanjem	
	zoledron- ska kislina 4 mg	pamidro- nat 90 mg	zoledron- ska kislina 4 mg	pamidro- nat 90 mg	zoledron- ska kislina 4 mg	pamidro- nat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
delež bolnic/bolniko v s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
vrednost p	0,198		0,653		0,037	
mediani časi do SRE (dnevi)	376	356	NR	714	NR	NR
vrednost p	0,151		0,672		0,026	
stopnja obolevnosti skeleta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
vrednost p	0,084		0,614		0,015	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,030		NA		NA	

\* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR ni bil dosežen;

NA ne velja za ta primer.

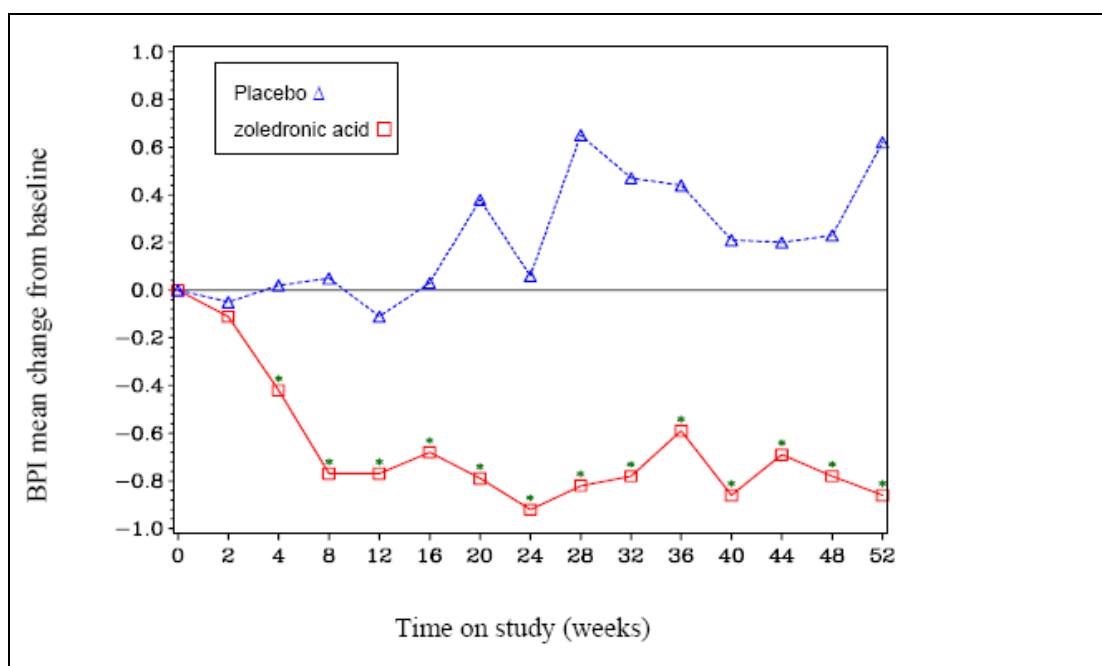
Zoledronsko kislino 4 mg so proučevali tudi v dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanju pri 228 bolnicah z dokazanimi kostnimi zasevki raka dojke, da bi ocenili učinek zoledronske kisline 4 mg na razmerje pogostnosti z okostjem povezanih dogodkov (SRE), izračunano iz celotnega 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, 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 zmanjšala tveganje za SRE za 41 % (razmerje tveganj = 0,59,  $p=0,019$ ) v primerjavi s placebom.

V skupini, zdravljeni z zoledronsko 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 zoledronsko kislino so bile vrednosti na bolečinski lestvici ves čas pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečine je spremljal trend zmanjševanja na lestvici analgezije.

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



#### Rezultati kliničnih preskušanj v zdravljenju TIH

Klinične študije tumorsko povzročene hiperkalcemije (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 tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (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 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 zoledronske kisline, 30 do 40 dni, pri tistih, ki so bili zdravljeni s pamidronatom 90 mg, pa 17 dni (vrednosti p: 0,001 za 4 mg in 0,007 za 8 mg zoledronske kisline). Med obema odmerkoma zoledronske kisline ni bilo statistično značilnih razlik.

V kliničnih preskušanjih je bilo 69 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovno pojavila ali so bili neodzivni 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 zoledronske 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 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 od vzročne povezanosti z zdravilom. Pogostnost vseh zlomov skupaj je bila pri bolnikih, ki so prejeli zoledronske 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 opazili v tej populaciji, so bile večinoma podobne tistim, ki so jih prej opazili 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:** Neželene učinki, ki so jih opažali pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko *osteogenesis imperfecta*<sup>1</sup>

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

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

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

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zoledronsko kislino za vse skupine pediatrične populacije glede zdravljenja tumorsko povzročene hiperkalcemije in preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredujočimi 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 učinkovine hitro zvišale, dosegle ob koncu obdobja infuzije vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na  $< 10\%$  najvišje koncentracije po 4 urah in na  $< 1\%$  najvišje koncentracije po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno obdobje zelo nizkih koncentracij, ki pred drugo infuzijo zoledronske kisline na 28. dan niso presegle  $0,1\%$  maksimalne koncentracije.

### Izločanje

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

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

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

Ledvični očistek zoledronske kisline je bil postavljen v soodnosnost z očistkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal  $75 \pm 33$  % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje  $84 \pm 29$  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) ustrezní 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.

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.

#### Posebne skupine bolnikov

##### 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

Zoledronsko kislino, 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 na učinke 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 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, preskušnem 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.

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**

2 leti

Po redčenju: z mikrobiološkega stališča je razredčeno raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj. Če zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar naj ponavadi ne traja dalj kot 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 rekonstituirane raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

5 ml steklena viala, tipa I, zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume, prevlečene s fluoropolimerom, ki je zaščiten z aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovčkom

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pred uporabo je treba 5,0 ml koncentrata iz ene viala oziroma ustrezní volumen odvzetega koncentrata razredčiti s 50 ml infuzijske raztopine, v kateri ni kalcija, in sicer z 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml raztopino glukoze.

Nadaljnje informacije o ravnanju z zdravilom Zoledronska kislina Orion, 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 neporabljenega zdravila Zoledronska kislina Orion ne izlijejo v gospodinjske odplake.

Neuporabljenó zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finska

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

5363-I-1113/13

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: : 01.07.2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

08. 10. 2013