

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Zentiva 5 mg raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vreča s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg brezvodne zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

1 ml raztopine vsebuje 0,05 mg brezvodne zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: to zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vrečo (100 ml), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje
Bistra in brezbarvna raztopina.
pH raztopine je 6,2 – 6,8.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri

- ženskah v pomenopavzi,
- odraslih moških,

pri povečanem tveganju za zlome, vključno s tistimi z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi.

Zdravljenje osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi pri

- ženskah v pomenopavzi,
- odraslih moških,

pri katerih obstaja povečano tveganje za zlom.

Zdravljenje Pagetove bolezni kosti pri odraslih.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Osteoporoza

Za zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze, osteoporoze pri moških in osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi je priporočeni odmerek ena intravenska infuzija s 5 mg zdravila Zoledronska kislina Zentiva enkrat na leto.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Zentiva je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Pri bolnikih z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi je priporočeno dati infuzijo zdravila Zoledronska kislina Zentiva dva ali več tednov po oskrbi zloma kolka (glejte poglavje 5.1).

Pagetova bolezen

Za zdravljenje Pagetove bolezni smejo zdravilo Zoledronska kislina Zentiva predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove bolezni kosti. Priporočeni odmerek je ena intravenska infuzija s 5 mg zdravila Zoledronska kislina Zentiva.

Ponovno zdravljenje Pagetove bolezni: Po začetnem zdravljenju Pagetove bolezni z zoledronsko kislino opažajo pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje, obdobje dolgotrajne remisije. Ponovno zdravljenje pomeni dodatno intravensko infuzijo 5 mg eno leto ali več po začetnem zdravljenju bolnikov, pri katerih pride do ponovitve bolezni. O ponovnem zdravljenju Pagetove bolezni je na voljo omejeno število podatkov (glejte poglavje 5.1).

Preden bolniki dobijo zdravilo Zoledronska kislina Zentiva, morajo biti primerno hidrirani. To je posebno pomembno za starejše in za bolnike, ki jemljejo tudi diuretike.

Skupaj z dajanjem zdravila Zoledronska kislina Zentiva priporočajo zadostno uživanje kalcija in vitamina D. Poleg tega je pri bolnikih s Pagetovo boleznijo zelo priporočeno zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zdravila Zoledronska kislina Zentiva (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi je pred prvo infuzijo zdravila Zoledronska kislina Zentiva priporočen večji začetni odmerek vitamina D 50.000 do 125.000 i.e. peroralno ali intramuskularno.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Zdravila Zoledronska kislina Zentiva ne smejo prejemati bolniki z očistkom kreatinina < 35 ml/min (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za bolnike z očistkom kreatinina \geq 35 ml/min ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši ljudje (\geq 65 let)

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno, ker so vrednosti biološke uporabnosti, porazdelitve in izločanja iz telesa pri starejših bolnikih in mlajših preiskovancih podobne.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zoledronske kisline pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Zoledronska kislina Zentiva (5 mg v 100 ml raztopine, pripravljene za infuzijo) se aplicira prek infuzijskega sistema s prezračevanjem in sicer s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Za informacije o infundiranju zdravila Zoledronska kislina Zentiva glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, za druge difosfonate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s hipokalcemijo (glejte poglavje 4.4).
- Huda ledvična okvara z očistkom kreatinina < 35 ml/min (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ledvična funkcija

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 35 ml/min) je uporaba zdravila Zoledronska kislina Zentiva kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za ledvično odpoved pri tej populaciji.

Po aplikaciji zoledronske kisline so opažali okvare ledvic (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z drugimi dejavniki tveganja, kar vključuje višjo starost bolnika, sočasno uporabo nefrotoksičnih zdravil, diuretičnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5) ali dehidracijo po aplikaciji zoledronske kisline. Okvaro ledvic so pri bolnikih opažali po prejemu enkratnega odmerka. Pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic ali s katerim od zgoraj navedenih dejavnikov tveganja je v redkih primerih prišlo do ledvične odpovedi, zaradi katere je bila potrebna dializa ali se je končala s smrtjo.

Da bi zmanjšali tveganje za neželene učinke na ledvice, je treba upoštevati naslednje previdnostne ukrepe:

- Pred vsakim odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Zentiva je treba izračunati očistek kreatinina glede na dejansko telesno maso po Cockcroft-Gaultovi formuli.
- Pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic je lahko prehodno zvišanje koncentracije kreatinina v serumu bolj izrazito.
- Pri bolnikih s povečanim tveganjem je treba razmisliti o spremljanju koncentracije kreatinina v serumu.
- Pri sočasni uporabi zdravila Zoledronska kislina Zentiva z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).
- Pred dajanjem zdravila Zoledronska kislina Zentiva morajo biti bolniki, zlasti starejši in tisti, ki jemljejo diuretike, primerno hidrirani.
- Posamezen odmerek zdravila Zoledronska kislina Zentiva ne sme presežati 5 mg, infuzija pa mora trajati najmanj 15 minut (glejte poglavje 4.2).

Hipokalcemija

Že obstoječo hipokalcemijo je treba zdraviti z zadostnim vnosom kalcija in vitamina D še pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Zentiva (glejte poglavje 4.3). Učinkovito je treba zdraviti

tudi druge motnje presnove elektrolitov (kot sta zmanjšano delovanje ostanka obščitnice in okvarjena absorpcija kalcija v črevesju). Zdravniki naj pretehtajo potrebo po kliničnem spremljanju teh bolnikov.

Povečana kostna premena je značilnost Pagetove bolezni kosti. Zaradi hitrega začetka delovanja zoledronske kisline na kostno premeno se utegne razviti prehodna hipokalciemija, ki je včasih simptomatska in ki je navadno najbolj izražena v prvih 10 dneh po infuziji zoledronske kisline (glejte poglavje 4.8).

Skupaj z dajanjem zdravila Zoledronska kislina Zentiva je priporočljivo zadostno uživanje kalcija in vitamina D. Poleg tega je zelo priporočljivo bolnikom s Pagetovo boleznijo zagotoviti zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zdravila Zoledronska kislina Zentiva (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba poučiti o simptomih hipokalciemije in jim med obdobjem tveganja nuditi ustrezno klinično spremljanje. Bolnikom s Pagetovo boleznijo je priporočljivo izmeriti vrednost kalcija v serumu pred infuzijo zdravila Zoledronska kislina Zentiva.

Pri bolnikih, ki jemljejo difosfonate, vključno z zoledronsko kislino, so redko poročali o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so bolnike občasno onesposobile (glejte poglavje 4.8).

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljusti so poročali predvsem pri bolnikih z rakom na terapevtskih shemah, ki vključujejo difosfonate, vključno z zoledronsko kislino. Številni izmed teh bolnikov so dobivali tudi kemoterapijo in kortikosteroide. Večina primerov, o katerih so poročali, je bila povezana z zobozdravstvenimi posegi, kot je ekstrakcija zoba. Številni izmed njih so imeli znake lokalne okužbe, vključno z osteomielitisom. Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja (na primer rak, kemoterapija, kortikosteroidi, slaba ustna higiena) je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati razmisliti o zobozdravniškem pregledu z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi. Ti bolniki se morajo med zdravljenjem, če se le da, izogibati invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljusti, lahko stomatološki kirurški poseg poslabša stanje. Za bolnike, pri katerih je zobozdravstveni poseg potreben, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitev difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljusti. Lečeči zdravnik naj se pri vodenju zdravljenja posameznega bolnika opira na klinično presojo na podlagi ocene individualnega razmerja med koristjo in tveganjem.

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.

Splošno

Incidenca simptomov po odmerjanju, ki nastopijo v prvih treh dneh po aplikaciji zdravila Zoledronska kislina Zentiva, je mogoče znižati z jemanjem paracetamola ali ibuprofena kmalu po aplikaciji zdravila Zoledronska kislina Zentiva.

Zdravilo Zoledronska kislina Zentiva 5 mg raztopina za injiciranje vsebuje isto učinkovino (zoledronsko kislino) kot zdravilo Zoledronska kislina Zentiva 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ki se uporablja za onkološke indikacije. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Zentiva 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, ne smejo prejemati še zdravila Zoledronska kislina Zentiva 5 mg raztopina za injiciranje.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vrečo (100 ml), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Zoledronska kislina se sistemsko ne presnavlja ter *in vitro* ne vpliva na encime citokroma P450 pri človeku (glejte poglavje 5.2). Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine v plazmi (vezana je približno v 43-55 %), zato interakcije, ki bi bile posledica izrinjanja zdravil, pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

Zoledronska kislina se izloča iz telesa skozi ledvice. Kadar uporabljamo zdravilo Zoledronska kislina Zentiva skupaj z zdravili, ki lahko znatno vplivajo na delovanje ledvic (npr. z aminoglikozidi ali diuretiki, ki lahko povzročijo dehidracijo), je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvaro ledvic lahko pride do povečane sistemske izpostavljenosti sočasnim zdravilom, ki se izločajo predvsem preko ledvic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zoledronske kisline v nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije z zoledronsko kislino pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, med drugim tudi malformacije (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Uporaba zoledronske kisline v času dojenja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko pri ljudeh.

Ženske v rodni dobi

Za ženske, ki lahko zanosijo, uporaba zoledronske kisline ni priporočljiva.

Plodnost

Neželene učinke zoledronske kisline na plodnost generacije staršev in prve generacije potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega framakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja mobilizacije kalcija iz kosti, ki ga povzroča proučevano zdravilo. To je v obdobju okrog poroda povzročalo hipokalcemijo (kar je značilno za celo skupino difosfonatov), distocijo in predčasno

prekinitev študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče ugotavljati dejanskega vpliva zoledronske kisline na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zoledronska kislina nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Neželeni učinki, kot je na primer omotičnost, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar študij o takem vplivu zoledronske kisline niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Deleži vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, so bili po prvi infuziji 44,7 %, po drugi infuziji 16,7 %, po tretji infuziji pa 10,2 %. Po prvi infuziji so bile incidence posameznih neželenih učinkov naslednje: zvišana telesna temperatura (17,1 %), mialgija (7,8 %), gripi podobni simptomi (6,7 %), artralgijska (4,8 %) in glavobol (5,1 %). Incidenca teh učinkov je izrazito upadla pri naslednjih letnih infuzijah zoledronske kisline. Večina teh učinkov je nastopila v prvih treh dneh po aplikaciji zoledronske kisline. Večina teh učinkov je bila blagih do zmernih, izzveneli so v treh dneh po nastopu. V manjši študiji, v kateri so uporabljali profilakso proti neželenim učinkom, so bili deleži vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, nižji, in sicer po prvi infuziji 19,5 %, po drugi infuziji 10,4 %, po tretji infuziji pa 10,7 %.

V študiji HORIZON – študiji pomembnih zlomov (Pivotal Fracture Trial [PFT], glejte poglavje 5.1) je bila skupna incidenca atrijske fibrilacije pri bolnikih, ki so prejeli zoledronske kislino, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnikov), pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnikov). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri bolnikih, ki so prejeli zoledronske kislino, višji (1,3 %) (pri 51 od 3.862 bolnikov) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,6 %) (pri 22 od 3.852 bolnikov). Mehanizem, na katerem temelji višja incidenca atrijske fibrilacije, ni znan. V študijah osteoporoze (v PFT, v študiji HORIZON – študiji ponovnih zlomov (Recurrent Fracture Trial [RFT]) sta bili združeni incidenci atrijske fibrilacije primerljivi med zoledronske kislino (2,6 %) in placebo (2,1 %). Združeni incidenci atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, sta bili 1,3 % pri zoledronske kislino in 0,8 % pri placebo.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki v preglednici 1 so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo 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). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	<i>Občasni</i>	Gripa, nazofaringitis
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<i>Občasni</i>	Anemija

Bolezni imunskega sistema	<i>Pogostnost neznana**</i>	Preobčutljivostne reakcije, vključno z redkimi primeri bronhokonstrikcije, urtikarije in angioedema in z zelo redkimi primeri anafilaktične reakcije/šoka
Presnovne in prehranske motnje	<i>Pogosti</i>	Hipokalcemija*
	<i>Občasni</i>	Anoreksija, zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	<i>Občasni</i>	Nespečnost
Bolezni živčevja	<i>Pogosti</i>	Glavobol, omotičnost
	<i>Občasni</i>	Letargija, parestezija, somnolenca, tremor, sinkopa, motnje okušanja
Očesne bolezni	<i>Pogosti</i>	Očesna hiperemija
	<i>Občasni</i>	Konjunktivitis, bolečina v očesu
	<i>Redki</i>	Uveitis, episkleritis, iritis
	<i>Pogostnost neznana**</i>	Vnetje beločnice in orbite
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>Občasni</i>	Vrtoglavica
Srčne bolezni	<i>Pogosti</i>	Atrijska fibrilacija
	<i>Občasni</i>	Palpitacije
Žilne bolezni	<i>Občasni</i>	Hipertenzija, navali rdečice
	<i>Pogostnost neznana**</i>	Hipotenzija (pri nekaterih od teh bolnikov so bili že prej prisotni dejavniki tveganja)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Občasni</i>	Kašelj, dispneja
Bolezni prebavil	<i>Pogosti</i>	Navzea, bruhanje, driska
	<i>Občasni</i>	Dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, obstipacija, suha usta, vnetje požiralnika, zobobol, gastritis#
Bolezni kože in podkožja	<i>Občasni</i>	Izpuščaj, čezmerno znojenje, srbenje, rdečina

<p>Bolezni mišično-skeletnega sistema Pogosti in vezivnega tkiva</p>	<p><i>Občasni</i></p>	<p>Mialgija, artralgija, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah</p>
	<p><i>Redki</i></p>	<p>Bolečine v vratu, mišičnoskeletna okorelost, otekanje sklepov, mišični spazmi, bolečine v rami, mišičnoskeletna bolečina v prsnem košu, mišičnoskeletna bolečina, okorelost sklepov, artritis, šibkost mišic</p> <p>Atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice† (za difosfonate značilen neželeni učinek)</p>
	<p><i>Pogostnost neznana**</i></p>	<p>Osteonekroza čeljustnic (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavek Učinki po skupinah)</p>
<p>Bolezni sečil</p>	<p><i>Občasni</i></p>	<p>Zvišana vrednost kreatinina v krvi, polakisurija, proteinurija</p>
	<p><i>Pogostnost neznana**</i></p>	<p>Okvara ledvic; pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z drugimi dejavniki tveganja, kot so višja starost bolnika, sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil, diuretičnega zdravljenja ali dehidracija v času po infuziji, so poročali o redkih primerih odpovedi ledvic, pri kateri je potrebna dializa, in redkih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavek Učinki po skupinah)</p>

Splošne težave in spremembe na Zelo pogosti mestu aplikacije	<i>Pogosti</i>	Povišana telesna temperatura
	<i>Občasni</i>	Gripi podobni simptomi, mrzlica, utrujenost, astenija, bolečine, splošno slabo počutje, reakcija na mestu injiciranja
	<i>Pogostnost neznan**</i>	Periferni edemi, žeja, reakcija akutne faze, nekardiogena bolečina v prsnem košu
Preiskave	<i>Pogosti</i>	Dehidracija zaradi simptomov po odmerjanju, kot so zvišana telesna temperatura, bruhanje in diareja
	<i>Občasni</i>	Zvišana vrednost C-reaktivnega proteina
		Znižana vrednost kalcija v krvi

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali glukokortikoide.

* Pogosti samo pri Pagetovi bolezni.

** Na podlagi postmarketinških poročil; pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

† Ugotovljeno z izkušnjami v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Učinki po skupinah

Okvara ledvic

Zoledronska kislina povezujejo z okvaro ledvic, ki se kaže kot poslabšanje delovanja ledvic (zvišanje vrednosti kreatinina v serumu) in v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Po uporabi zoledronske kisline so opazili okvaro ledvic, posebno pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z dodatnimi dejavniki tveganja (npr. višja starost bolnika, onkološki bolniki s kemoterapijo, spremljajoča nefrotoksična zdravila, spremljajoče diuretično zdravljenje, huda dehidracija). Večina teh bolnikov je prejela odmerek 4 mg vsake 3-4 tedne, težave pa so opazili tudi pri bolnikih po enem samem odmerku.

V kliničnih preskušanjih pri osteoporozi sta bili v treh letih sprememba očistka kreatinina (ki so jo merili enkrat letno pred odmerjanjem) in incidenca odpovedi ter okvare ledvic primerljivi med skupinama z zoledronsko kislino in s placebom. V prvih 10 dneh po odmerjanju je prišlo do prehodnega zvišanja vrednosti kreatinina v serumu pri 1,8 % bolnikov v skupini z zoledronsko kislino v primerjavi z 0,8 % bolnikov v skupini s placebom.

Hipokalcemija

V kliničnih preskušanjih pri osteoporozi je pri 0,2 % bolnikov prišlo do opaznega znižanja koncentracij kalcija v serumu (manj kot 1,87 mmol/l) po aplikaciji zdravila Zoledronska kislina Zentiva. Simptomatskih primerov hipokalcemije niso opazili.

V preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni so opazili simptomatsko hipokalcemijo pri približno 1 % bolnikov, pri katerih je tudi izzvenela.

Na podlagi laboratorijskih preiskav so ugotovili, da je do prehodnega asimptomatskega znižanja koncentracij kalcija pod okvir normalnih referenčnih vrednosti (pod 2,10 mmol/l) prišlo pri 2,3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Zoledronska kislina Zentiva v obsežnem kliničnem preskušanju, v primerjavi z 21 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zoledronska kislina Zentiva v preskušanih zdravljenjih Pagetove bolezni. Pogostnost hipokalcemije je bila pri nadaljnjih infuzijah precej nižja.

V preskušanju zdravljenja postmenopavzalne osteoporoze, v preskušanju preventivne kliničnih zlomov po zlomu kolka in v preskušanih zdravljenjih Pagetove bolezni so vsi bolniki prejeli ustrezne dodatke vitamina D in kalcija (glejte tudi poglavje 4.2). V preskušanju preventivne kliničnih zlomov po nedavnem zlomu kolka niso rutinsko merili koncentracij vitamina D, vendar je večina bolnikov pred aplikacijo zdravila Zoledronska kislina Zentiva prejela večji začetni odmerek vitamina D (glejte poglavje 4.2).

Lokalne reakcije

V obsežnem kliničnem preskušanju so po odmerjanju zoledronske kisline poročali o lokalnih reakcijah, kot so rdečina, oteklina in/ali bolečina (0,7 %).

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi (večinoma čeljustnic) so občasno poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z difosfonati, vključno z zoledronsko kislino. Številni izmed njih so imeli znake lokalne okužbe, vključno z osteomielitisom, in v večini se poročila nanašajo na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali pri drugih kirurških posegih na zobeh. Osteonekroza čeljustnic ima številne dobro dokumentirane dejavnike tveganja, ki vključujejo diagnozo raka, sočasno zdravljenje (npr. kemoterapijo, radioterapijo, kortikosteroide) in sočasna bolezenska stanja (npr. anemijo, koagulopatije, okužbo, predhodno bolezen zob). Čeprav vzročna povezanost ni bila ugotovljena, se je smiselno izogibati kirurškemu posegom na zobeh, saj lahko podaljšajo čas okrevanja (glejte poglavje 4.4). V obsežnem kliničnem preskušanju s 7.736 bolniki so o osteonekrozi čeljusti poročali pri enem bolniku, ki je prejel zoledronsko kislino, in pri enem bolniku, ki je prejel placebo. Oba sta okrevala.

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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem so omejene. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih, je treba skrbno spremljati. Klinično pomembno hipokalcemijo, ki je posledica prevelikega odmerka, lahko odpravimo z dodatkom peroralnega kalcija ali intravensko infuzijo kalcijevega glukonata ali z obema.

5. FARMAKOLOŠKI PODATKI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Način delovanja

Zoledronska kislina spada v skupino difosfonatov, ki vsebujejo dušik, in deluje primarno na kost. Je zaviralec resorpcije kosti, ki jo povzročajo osteoklasti.

Farmakodinamični učinki

Difosfonati delujejo selektivno na kosti zaradi svoje velike afinitete do mineralizirane kosti.

Najbolj pomembno molekularno ciljno mesto zoledronske kisline v osteoklastu je encim farnezil pirofosfat-sintaza. Dolgotrajno delovanje zoledronske kisline je mogoče pripisati veliki vezavni afiniteti do aktivnega mesta na farnezil pirofosfat-sintazi in močni vezavni afiniteti do kostnih mineralov.

Zdravljenje z zoledronsko kislino je hitro znižalo stopnjo kostne premene z zvišanih postmenopavzalnih vrednosti; vrednosti označevalcev resorpcije so bile najnižje po 7 dneh, vrednosti označevalcev nastajanja kosti pa po 12 tednih. Po tem so se vrednosti kostnih označevalcev stabilizirale v premenopavzalnem okviru. Pri ponovljenem odmerjanju enkrat letno ni prišlo do progresivnega zniževanja vrednosti označevalcev kostne premene.

Klinična učinkovitost pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze (PFT)

Učinkovitost in varnost zoledronske kisline 5 mg enkrat na leto 3 leta zapored so dokazali pri ženskah v pomenopavzi (7.736 ženskah, starih 65-89 let), ki so imele: bodisi vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice $\leq -1,5$, pri tem pa prisotna vsaj dva manjša zloma ali en srednje hud zlom vretenca, ali pa vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice $\leq -2,5$ z znaki prisotnega enega ali več zlomov vretenc ali brez njih. 85 % bolnic prej še ni prejemale difosfonatov. Ženske, ki so jih pregledovali glede zlomov vretenc, niso sočasno prejemale zdravil za zdravljenje osteoporoze, ki so jih sicer lahko prejemale tiste ženske, ki so jih pregledovali glede zlomov kolka in kliničnih zlomov. Sočasno zdravljenje osteoporoze je vključevalo: kalcitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonsko nadomestno zdravljenje, tibolon; uporaba drugih difosfonatov pri tem ni bila dovoljena. Vse ženske so prejemale dodatke 1.000 do 1.500 mg elementarnega kalcija in vitamina D v odmerkih 400 do 1.200 i.e. dnevno.

Učinek na morfometrično opredeljene zlome vretenc

Zoledronska kislina je statistično značilno znižala incidenco enega ali več novih zlomov vretenc tako v obdobju treh let kot tudi že po enem letu opazovanja (glejte preglednico 2).

Preglednica 2 Pregled učinkovitosti glede zlomov vretenc po 12, 24 in 36 mesecih

Izid	Zoledronska kislina (%)	Placebo (%)	Absolutno znižanje odstotka zlomov % (IZ)	Relativno znižanje odstotka zlomov % (IZ)
Vsaj en nov zlom vretenca (v prvem letu)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Vsaj en nov zlom vretenca (v prvih dveh letih)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**

Vsaj en nov zlom vretenca (v prvih treh letih)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p < 0.0001				

Pri bolnikih, ki so bili stari 75 let ali starejši in so prejeli zoledronsko kislino, je bilo tveganje za zlome vretenc za 60 % manjše v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (p<0,0001).

Učinek na zlome kolkov

Zoledronska kislina je pokazala stalen učinek v obdobju 3 let, kar je omogočilo 41-odstotno znižanje tveganja za zlom kolkov (95 % IZ: 17 % do 58 %). Delež zlomov kolka je bil 1,44 % v skupini z zoledronsko kislino v primerjavi z 2,49 % v skupini s placebom. Zmanjšanje tveganja je bilo 51-odstotno v skupini bolnikov, ki še niso jemali difosfonatov, in 42-odstotno pri bolnikih, ki so lahko sočasno jemali druga zdravila za zdravljenje osteoporoze.

Učinek na vse klinične zlome

Vsi klinični zlomi so bili dokazani radiografsko in/ali na podlagi kliničnih znakov. Pregled izsledkov je prikazan v preglednici 3.

Preglednica 3 Primerjava incidenc ključnih kliničnih zlomov med obema načinoma zdravljenja v obdobju 3 let

Izid	Zoledronska kislina (N=3.875) delež dogodkov	Placebo (N=3.861) delež dogodkov (%)	Absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	Relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
Katerikoli klinični zlom (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Klinični zlom vretenca (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Nevretenčni zlom (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*vrednost p < 0,001, **vrednost p < 0,0001				
(1) Brez zlomov prstov rok in nog ter zlomov na področju obraza				
(2) Vključno s kliničnimi zlomi prsnih in ledvenih vretenc				

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

Zoledronska kislina je statistično značilno povečala mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice, kolka in distalnega dela koželjnice v primerjavi s placebom po vseh obdobjih opazovanja (po 6, 12, 24 in 36 mesecih). Zdravljenje z zoledronsko kislino je v obdobju 3 let zvečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 6,7 %, celotnega kolka za 6,0 %, vratu stegenice za 5,1 % in distalnega dela koželjnice za 3,2 % v primerjavi s placebom.

Histologija kosti

Eno leto po tretjem letnem odmerku so 152 bolnicam v pomenopavzi z osteoporozo, ki so prejemale zoledronsko kislino (N=82) oziroma placebo (N=70), opravili biopsijo kosti iz grebena črevnice (crista iliaca). Histomorfometrična analiza je pokazala 63 % zmanjšanje kostne premene. Pri bolnicah, ki so se zdravile z zoledronsko kislino, niso odkrili osteomalacije, fibroze kostnega mozga ali tvorbe retikularne kostnine. Označevanje s tetraciklini je bilo mogoče odkriti v vseh 82 biopsijskih vzorcih bolnic, ki so bile zdravljene z zoledronsko kislino z izjemo enega vzorca. Analiza s pomočjo mikroročunalniške

tomografije (μ CT) je pokazala povečan volumen trabekularne kostnine in ohranjeno trabekularno strukturo kosti pri bolnicah, ki so se zdravile z zoledronsko kislino, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo.

Označevalci kostne premene

V celotnem poteku študije so podskupinam, ki so zajemale od 517 do 1.246 bolnic, v rednih intervalih pregledovali kostno specifično alkalno fosfatazo (bone specific alkaline phosphatase - BSAP), N-končni propeptid kolagena tipa I (N-terminal propeptide of type I collagen - P1NP) v serumu in beta C-telopeptide (b-CTx). Zdravljenje z odmerkom zoledronske kisline 5 mg na leto je statistično značilno znižalo vrednosti BSAP po 12 mesecih za 30 % glede na izhodišče. Znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 28 % pod izhodiščnimi vrednostmi. Vrednosti P1NP so se po 12 mesecih statistično značilno znižale za 61 % od izhodiščnih vrednosti, znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 52 % pod izhodiščnimi vrednostmi. Vrednosti b-CTx so se po 12 mesecih statistično značilno znižale za 61 % od izhodiščnih vrednosti, znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 55 % pod izhodiščnimi vrednostmi. V celotnem obdobju so bile ob koncu vsakega leta vrednosti označevalcev kostne premene v okviru premenopavzalnih vrednosti. Ponovljeno odmerjanje ni povzročalo nadaljnjega zniževanja vrednosti označevalcev kostne premene.

Učinek na telesno višino

V triletni študiji osteoporoze so enkrat na leto s stadiometrom izmerili telesno višino. V skupini z zoledronsko kislino je bilo zniževanje telesne višine za približno 2,5 mm manjše kot v skupini s placebom (95 % IZ: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Število dni nezmožnosti

Zoledronska kislina je v primerjavi s placebom statistično značilno znižala povprečno število dni z omejeno aktivnostjo zaradi bolečin v hrbtu za 17,9 dni in število dni, v katerih je zaradi bolečin v hrbtu potreben počitek v postelji, za 11,3 dni. Poleg tega je v primerjavi s placebom statistično značilno znižalo povprečno število dni z omejeno aktivnostjo zaradi zlomov za 2,9 dni in število dni, v katerih je zaradi zlomov potreben počitek v postelji, za 0,5 dni (v vseh primerih $p < 0,01$).

Klinična učinkovitost pri zdravljenju osteoporoze pri bolnikih s povečanim tveganjem za zlome po nedavnem zlomu kolka (RFT)

Incidenca kliničnih zlomov, vključno z zlomi vretenc, nevretenčnimi zlomi in zlomi kolka, so vrednotili pri 2.127 moških in ženskah, starih 50-95 let (povprečna starost 74,5 let) z nedavnim (v okviru 90 dni) zlomom kolka po lažji poškodbi, ki so jih opazovali povprečno 2 leti med zdravljenjem s preučevanim zdravilom. Približno 42 % bolnikov je imelo vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice pod -2,5 in približno 45 % bolnikov je imelo vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice nad -2,5. Zoledronska kislina so prejemali enkrat na leto, dokler ni vsaj pri 211 bolnikih v študiji prišlo do dokazanega kliničnega zloma. Koncentracij vitamina D niso merili rutinsko, vendar je večina bolnikov 2 tedna pred infuzijo prejela večji začetni odmerek vitamina D (50.000 do 125.000 i.e. peroralno ali intramuskularno). Vsi preiskovanci so prejemali dodatke 1.000 do 1.500 mg elementarnega kalcija in 800 do 1.200 i.e. vitamina D na dan. Petindevetdeset odstotkov bolnikov je prejelo infuzijo dva ali več tednov po oskrbi zloma kolka, pri tem je bil mediani čas aplikacije infuzije približno šest tednov po oskrbi zloma kolka. Primarna spremenljivka za oceno učinkovitosti je bila incidenca kliničnih zlomov v celotnem poteku študije.

Učinek na vse klinične zlome

Stopnje incidenc ključnih kliničnih zlomov so prikazane v preglednici 4.

Preglednica 4 Primerjava incidenc ključnih kliničnih zlomov med obema načinoma zdravljenja

Izid	Zoledronsk a kislina (N=1.065) delež dogodkov	Placebo (N=1,062) delež dogodkov (%)	Absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	Relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
Katerikoli klinični zlom (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Klinični zlom vretenca (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nevretenčni zlom (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*vrednost p < 0,001, **vrednost p < 0,0001 (1) Brez zlomov prstov rok in nog ter zlomov na področju obraza (2) Vključno s kliničnimi zlomi prsnih in ledvenih vretenc				

Študija ni bila načrtovana za oceno statistično značilnih razlik glede zlomov kolka, vendar so opazili trend v smeri zmanjševanja pogostosti novih zlomov kolka.

Umrljivost iz kateregakoli vzroka je bila 10 % v skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino (101 bolnik), v primerjavi s 13 % v skupini s placebom (141 bolnikov). To ustreza 28-odstotnemu zmanjšanju tveganja za umrljivost iz kateregakoli vzroka (p=0,01).

Incidenca zakasnitve celjenja zloma kolka je bila primerljiva med skupinama z zoledronsko kislino (34 [3,2 %]) oziroma s placebom (29 [2,7 %]).

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

V študiji HORIZON-RFT je zdravljenje z zoledronsko kislino ob vseh časih opazovanja pomembno povečalo mineralno gostoto kosti celotnega kolka in vratu stegenice v primerjavi s placebom. Zdravljenje z zoledronsko kislino je po 24 mesecih v primerjavi s placebom povzročilo povečanje mineralne gostote kosti celotnega kolka za 5,4 % in vratu stegenice za 4,3 %.

Klinična učinkovitost pri moških

V študijo HORIZON-RFT so naključno izbrali 508 moških in 185 bolnikom so po 24 mesecih ocenili mineralno gostoto kosti. Po 24 mesecih so pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, opazili pomembno 3,6-odstotno povečanje mineralne gostote kosti celotnega kolka, kar je podobno učinkom, ki so jih opazili pri postmenopavzalnih ženskah v študiji HORIZON-PFT. S študijo ni bilo mogoče pokazati zmanjšanja obsega kliničnih zlomov pri moških; incidenca kliničnih zlomov je bila pri moških, zdravljenih z zoledronsko kislino, 7,5 % v primerjavi z 8,7 % pri uporabi placeba.

V drugi študiji z moškimi (študija CZOL446M2308) letna infuzija zoledronske kisline ni bila slabša od tedenske uporabe alendronata glede odstotka spremembe mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice po 24 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

Klinična učinkovitost pri osteoporozi zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi

Učinkovitost in varnost zdravila pri zdravljenju in preprečevanju osteoporoze, do katere pride zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi, so ocenjevali v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, stratificirani, aktivno kontrolirani študiji z 833 moškimi in ženskami, starimi od 18 do 85 let (s povprečno starostjo 56,4 leta pri moških in 53,5 let pri ženskah), ki so peroralno jemali več kot 7,5 mg prednizona na dan (ali ekvivalent). Bolnike so stratificirali v dve podskupini glede na trajanje zdravljenja z glukokortikoidi pred randomizacijo (≤ 3 mesece oziroma > 3 mesece). Študija je trajala eno leto. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli bodisi zoledronsko kislino v enkratni infuziji 5

mg ali risedronat v odmerku 5 mg enkrat na dan peroralno eno leto. Vsi bolniki so prejeli dodatke 1.000 mg elementarnega kalcija in 400 do 1.000 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost je bila dokazana, če se je pokazalo, da zoledronska kislina ni bila slabša od risedronata glede odstotne spremembe mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, in sicer posebej v podskupini za zdravljenje in posebej v podskupini za preprečevanje osteoporoze. Bolniki so v letu, ko je potekala študija, večinoma nadaljevali zdravljenje z glukokortikoidi.

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

Po 12 mesecih je bilo povečanje mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice in vratu stegenice statistično značilno večje v skupini bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli risedronat (vse vrednosti $p < 0,03$). V podskupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide več kot 3 mesece pred randomizacijo, je zoledronska kislina povečala mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 4,06 % v primerjavi z 2,71 % pri uporabi risedronata (z razliko povprečij: 1,36 %; $p < 0,001$). V podskupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide 3 mesece ali manj pred randomizacijo, je zoledronska kislina povečala mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 2,60 % v primerjavi z 0,64 % pri uporabi risedronata (z razliko povprečij: 1,96 %; $p < 0,001$). S študijo ni bilo mogoče pokazati manjše pogostnosti kliničnih zlomov v primerjavi z uporabo risedronata. V skupini z zoledronsko kislino je bila incidenca zlomov 8 v primerjavi z incidenco 7 v skupini z risedronatom ($p=0,8055$).

Klinična učinkovitost pri zdravljenju Pagetove bolezni kosti

Zoledronsko kislino so proučevali pri bolnicah in bolnikih, starejših od 30 let, z radiološko potrjeno primarno blago do zmerno Pagetovo boleznijo kosti (mediana aktivnost alkalne fosfataze v serumu je bila 2,6 do 3-krat večja od zgornje meje starostno specifičnega normalnega referenčnega območja v času vstopa v študijo).

V dveh 6-mesečnih primerjalnih preskusih se je ena infuzija 5 mg zoledronske kisline izkazala za bolj učinkovito kot dvomesečna uporaba 30 mg risedronata na dan. Po 6 mesecih je zoledronska kislina pokazala 96-odstotno (169/176) oziroma 89-odstotno odzivnost (156/176) oziroma pogostost normalizacije vrednosti serumske alkalne fosfataze (SAP) v primerjavi s 74 % (127/171) oziroma 58 % (99/171) pri risedronatu (v vseh primerih $p < 0,001$).

V združenih rezultatih so po 6 mesecih za zoledronsko kislino in risedronat ugotovili podobno zmanjšanje intenzivnosti bolečine in njenega oviranja vsakdanjih aktivnosti glede na izhodišče.

Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje v 6-mesečni osnovni študiji, so veljali za primerne za podaljšano spremljanje. Od 153 bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino, in 115 bolnikov, zdravljenih z risedronatom, ki so bili vključeni v študijo podaljšanega opazovanja, je bil po povprečnem trajanju spremljanja 3,8 let od časa odmerjanja delež bolnikov, ki so zaključili svoje sodelovanje v podaljšanem obdobju opazovanja, ker so potrebovali ponovno zdravljenje (po presoji zdravnika), večji v skupini bolnikov, ki so prejeli risedronat, (48 bolnikov oziroma 41,7 %) kot v skupini bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino (11 bolnikov oziroma 7,2 %). Povprečen čas od začetnega zdravljenja do prekinitve sodelovanja v podaljšanem obdobju opazovanja zaradi potrebe po ponovnem zdravljenju Pagetove bolezni je bil daljši pri uporabi zoledronske kisline (7,7 let) kot pri uporabi risedronata (5,1 let).

Šest bolnikov, pri katerih je prišlo do terapevtskega odziva 6 mesecev po zdravljenju z zoledronsko kislino, kasneje v obdobju podaljšanega spremljanja pa do recidiva bolezni, je ponovno prejelo zoledronsko kislino, pri čemer je interval med začetnim in ponovnim zdravljenjem v povprečju znašal 6,5 let. Pri petih od teh šestih bolnikov je bila vrednost alkalne fosfataze v serumu po 6 mesecih v

okviru normalnih vrednosti (po principu zadnje izmerjene vrednosti prenesene naprej (Last Observation Carried Forward, LOCF)).

Histologijo kosti so ovrednotili pri 7 bolnikih s Pagetovo boleznijo 6 mesecev po zdravljenju s 5 mg zoledronske kisline. Rezultati biopsije kosti so pokazali, da je kost normalne kvalitete brez znakov okvare remodeliranja ali motenj mineralizacije. Dobljeni rezultati so se skladali z dokazi biokemijskih označevalcev normalizacije kostne premene.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zoledronske kisline za vse skupine pediatrične populacije s Pagetovo boleznijo kosti, za osteoporozo pri ženskah v pomenopavzi s povečanim tveganjem za zlome, za osteoporozo pri moških s povečanim tveganjem za zlome in za preprečevanje kliničnih zlomov po zlomu kolka pri ženskah in moških (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Enkratne in večkratne 5-minutne in 15-minutne infuzije po 2, 4, 8 in 16 mg zoledronske kisline so pri 64 bolnikih dale naslednje farmakokinetične podatke, za katere so ugotovili, da so neodvisni od odmerka.

Porazdelitev

Po začetku infundiranja zoledronske kisline so se koncentracije zdravilne učinkovine v plazmi hitro zvišale, dosegle ob koncu infundiranja vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na <10 % najvišje dosežene vrednosti po 4 urah in na <1 % najvišje dosežene vrednosti po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno obdobje zelo nizkih koncentracij, ki niso presegle 0,1 % najvišje vrednosti.

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 faza izločanja s končnim razpolovnim časom izločanja $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po večkratnih odmerkih zdravila, danih vsakih 28 dni, se zdravilna učinkovina ni kopičila v plazmi. Obe zgodnji obdobji prisotnosti zdravila v obtoku (α in β , z zgoraj navedenima vrednostima $t_{1/2}$) sta po vsej verjetnosti obdobji hitrega privzema v kostnino in izločanja skozi ledvice.

Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se v seč izloči 39 ± 16 % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. V kostno tkivo se vežejo vsi difosfonati, verjetno zaradi svoje zgradbe, ki je podobna pirofosfatu. Zoledronska kislina se, tako kot drugi difosfonati, zelo dolgo zadržuje v kosteh. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se izloča iz telesa skozi ledvice. Celotni sistemski očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa ali telesna masa. Pokazali so, da je variabilnost plazemskega očistka zoledronske kisline med preiskovanci 36 %, pri posameznem preiskovancu pa 34 %. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infundiranja, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Študij medsebojnega delovanja z zoledronske kisline in drugimi zdravili niso izvedli. Ker človek ne presnavlja zoledronske kisline in ker so ugotovili, da ta zdravilna učinkovina v manjši meri ali pa sploh ne deluje kot neposredno delujoči in/ali ireverzibilni, od presnove odvisni, zaviralec encimov P450, ni

verjetno, da bi zoledronska kislina zmanjšala presnovni očistek snovi, ki se presnavljajo prek encimskega sistema citokrom P450. Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine plazme (vezana je približno v 43-55 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Zato interakcije, ki bi bile posledica izrinjanja zdravil, pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

Posebne skupine bolnikov (glejte poglavje 4.2)

Ledvična okvara

Ledvični očistek zoledronske kisline korelira z očistkom kreatinina. Ledvični očistek je znašal 75 ± 33 % očistka kreatinina, katerega srednja vrednost pri 64 proučevanih bolnikih je bila 84 ± 29 ml/min (razpon 22 do 143 ml/min). Majhno zvečanje $AUC_{(0-24hr)}$ za okrog 30 do 40 %, ki so ga opazili pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic, in odsotnost kopičenja zdravila ob večkratnih odmerkih, ne glede na delovanje ledvic, kažeta, da prilagajanje odmerka zoledronske kisline pri blagi ($Cl_{cr} = 50$ do 80 ml/min) in zmerni ledvični okvari z nižanim očistkom kreatinina do 35 ml/min ni potrebno. Uporaba zoledronske kisline je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 35 ml/min) kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za odpoved ledvic pri tej populaciji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Največji ne-lethalen enkratni intravenski odmerek je bil 10 mg/kg telesne mase pri miših in 0,6 mg/kg pri podganah. Psi, ki so jim v študijah infundirali enkratne odmerke, so dobro in brez učinkov na ledvice prenašali odmerek 1,0 mg/kg (6-kratna priporočena terapevtska izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC), infundiran v času 15 minut.

Subkronična in kronična toksičnost

V študijah z intravenskim infundiranjem so dokazali prenašanje zoledronske kisline z ozirom na ledvice pri podganah, ki so jim dajali odmerek 0,6 mg/kg v 15-minutnih infuzijah v 3-dnevnih presledkih (kumulativni odmerek je ustrezal ravnem AUC, ki so bile približno 6-krat večje od terapevtske izpostavljenosti pri človeku). Psi pa so dobro prenesli pet 15-minutnih infuzij po 0,25 mg/kg, danih v 2- do 3-tedenskih presledkih (kumulativni odmerek, ki je ustrezal 7-kratni terapevtski izpostavljenosti pri človeku). V študijah z intravenskimi bolusi so se odmerki, ki so jih živali dobro prenašale, zmanjševali s podaljševanjem študije: odmerek 0,2 oziroma 0,02 mg/kg na dan so podgane in psi dobro prenašali 4 tedne, medtem ko so tako podgane kot psi 52 tednov dolgo dajanje zdravila dobro prenašali le v odmerku 0,01 mg/kg oziroma 0,005 mg/kg.

Dolgotrajno večkratno dajanje pri kumulativnih izpostavljenostih, ki močno presegajo največjo nameravano izpostavljenost pri človeku, je povzročilo toksikološke učinke v drugih organih, vključno z gastrointestinalnim traktom in jetri, in na mestu intravenske aplikacije. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Najpogostnejša ugotovitev v študijah s ponavljajočimi se odmerki je bila, da se je povečala primarna spongioza v metafizah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih. Ta podatek odraža farmakološko protiresorpcijsko aktivnost učinkovine.

Reproduktivna toksičnost

Študije teratogenosti so opravili pri dveh živalskih vrstah, pri obeh s subkutano uporabo. Teratogenost so ugotovili pri podganah v odmerkih $\geq 0,2$ mg/kg, ki se je kazala v obliki zunanjih, visceralnih in skeletnih malformacij. Distocijo so ugotovili pri najmanjšjem odmerku (0,01 mg/kg telesne mase), ki so ga preskušali pri podganah. Pri kuncih niso opazili teratogenih učinkov ali učinkov na zarodek ali plod,

čeprav je bila pri odmerku 0,1 mg/kg opažena znatna toksičnost za mater zaradi znižanih koncentracij kalcija v serumu.

Mutagenost in kancerogeni potencial

Zoledronska kislina v opravljenih testih mutagenosti 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 dihidrat (E331)
natrijev hidroksid (E524) za prilagoditev pH
klorovodikova kislina (E507) za prilagoditev pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

To zdravilo ne sme priti v stik z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Zoledronske kisline ne smete mešati ali dajati intravensko skupaj z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta infuzijska vreča: 2 leti.

Po odprtju: 24 ur pri 2°C - 8°C.

Po redčenju: z mikrobiološkega stališča je zdravilo najbolje uporabiti takoj. Če ga uporabnik ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2°C - 8°C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Za pogoje shranjevanja zdravila po odprtju vreče glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 ml raztopine v prosojni plastični (poliolefinski film) vreči z eno vstopno odprtino in enim priključkom z membrano iz sive gume.

Zoledronska kislina je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vrečo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.
Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Če je bila raztopina shranjena v hladilniku, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.
Med pripravo infuzije uporabljajte aseptične tehnike.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis d.o.o.
Dunajska cesta 151
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/01714/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.10.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.3.2015