

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zerlinda 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečka s 100 ml raztopine vsebuje 4 mg zoledronske kisline (kot monohidrata).
En mililiter raztopine vsebuje 0,04 mg zoledronske kisline (kot monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena vrečka s 100 ml raztopine vsebuje 15,5 mmol (356 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Bistra in brezbarvna raztopina.

pH raztopine je približno 5,5-6,5 in osmolalnost je 280-320 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zerlinda smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov. Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Zerlinda, je potrebno izročiti Navodilo za uporabo in Opozorilno kartico za bolnike.

Odmerjanje

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

Odrasli in starejši

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

Bolniki morajo dobivati tudi peroralni dodatek 500 mg kalcija in 400 IE vitamina D na dan.

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

Zdravljenje TIH*Odrasli in starejši*

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

*Okvara ledvic***TIH:**

Pri bolnikih s TIH in hudo okvaro ledvic pride zdravljenje z zdravilom Zerlinda v poštev šele po oceni tveganj in koristi zdravljenja. V klinične študije niso vključevali bolnikov s serumskim kreatininom > 400 mikromolov/l ali $> 4,5$ mg/dl. Bolnikom s TIH in serumskim kreatininom < 400 mikromolov/l ali $< 4,5$ mg/dl odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

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

Ob uvedbi zdravila Zerlinda pri bolnikih z multiplim mielomom ali metastatskimi kostnimi lezijami zaradi parenhimskih tumorjev je treba določiti serumski kreatinin in očistek kreatinina (CLcr). CLcr se izračuna iz vrednosti serumskega kreatinina po Cockcroft-Gaultovi formuli. Zdravilo Zerlinda ni priporočljivo za bolnike, ki imajo že pred uvedbo zdravljenja hudo okvaro ledvic, ki je za to populacijo bolnikov opredeljena kot CLcr < 30 ml/min. V klinične študije niso vključevali bolnikov s serumskim kreatininom > 265 mikromolov/l ali $> 3,0$ mg/dl.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (opredeljeno kot CLcr > 60 ml / min), lahko zoledronska kislino 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje dajemo neposredno brez nadaljnje priprave. Za bolnike z metastazami v kosteh, ki imajo pred začetkom zdravljenja blago do zmerno okvaro ledvic, ki je za to populacijo bolnikov opredeljena kot CLcr 30 – 60 ml/min, so priporočljivi zmanjšani odmerki zdravila Zerlinda (glejte tudi poglavje 4.4):

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

* Odmerki so izračunani ob predpostavki, da je ciljna AUC $0,66$ (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min).

Pričakovati je mogoče, da ti manjši odmerki pri bolnikih z okvaro ledvic dosežejo enake AUC, kot so pri bolnikih z očistkom kreatinina 75 ml/min.

Po uvedbi zdravljenja je treba serumski kreatinin izmeriti pred vsakim odmerkom zdravila Zerlinda in zdravljenje prekiniti, če se delovanje ledvic poslabša. V kliničnih preskušanjih je bilo poslabšanje opredeljeno takole:

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

V kliničnih študijah so zdravljenje z zoledronska kislino nadaljevali šele, ko se je koncentracija kreatinina vrnila na raven znotraj 10% od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Zerlinda je treba spet začeti z enakim odmerkom, kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zoledronske kisline pri otrocih od 1 do 17 let starosti nista ugotovljeni.

Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.1, a priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Zerlinda 4 mg/100 ml raztopino za infundiranje, je treba dati v enkratni intravenski infuziji, ki traja najmanj 15 minut.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ki so opredeljene kot $CL_{Cr} > 60$ ml / min, se zoledronske kisline 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje ne sme dodatno redčiti.

Pri pacientih z blago do zmerno okvaro ledvic je priporočena priprava manjšega odmerka zoledronske kisline (glejte poglavje »Odmerjanje« zgoraj in poglavje 4.4).

Za pripravo manjšega odmerka za bolnike z izhodišnim $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, glejte preglednico 1 spodaj. Iz vreče vzemite navedeno količino zdravila Zerlinda in ga nadomestite z enakim volumnom sterilne raztopine za injiciranje natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) ali 5% glukoze raztopine za injiciranje.

Preglednica 1: priprava manjšega odmerka zdravila Zerlinda 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje

Izhodišni očistek kreatinina (ml/min)	Odvzemite navedeno količino zdravila Zerlinda, raztopina za infundiranje (ml)	nadomestite z enakim volumnom sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) ali 5% glukoze raztopine za injiciranje	Prilagojeni odmerek (mg zoledronske kisline v 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pred uporabo zdravila Zerlinda je treba bolnike pregledati in tako preveriti, da so ustrezno hidrirani.

Bolniki s tveganjem za srčno popuščanje ne smejo biti prekomerno hidrirani.

Po začetku zdravljenja z zdravilom Zerlinda je treba natančno kontrolirati standardne presnovne parametre, povezane s hiperkalcemijo, npr. serumsko koncentracijo kalcija, fosfata in magnezija. Če se pojavi hipokalcemija, hipofosfatemija ali hipomagneziemija, je lahko potrebno kratkotrajno

dopolnilno zdravljenje. Bolniki z nezdravljeno hiperkalcemijo imajo na splošno določeno mero okvare ledvic, zato jim je treba natančno kontrolirati delovanje ledvic.

Bolniki, ki dobivajo zdravilo Zerlinda, sočasno ne smejo dobivati zdravil, ki vsebujejo zoledronsko kislino ali kakšnega drugega difosfonata, kajti učinki kombinacije teh učinkovin niso znani.

Insuficienca ledvic

Bolnike s TIH in z znaki poslabšanja delovanja ledvic je treba ustrezno oceniti in presoditi, ali možna korist zdravljenja z zoledronsko kislino odtehta možna tveganja.

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

Zoledronska kislina je bila povezana s poročili o motenem delovanju ledvic. Med dejavniki, ki lahko povečajo možnost za poslabšanje delovanja ledvic, so dehidracija, že obstoječa ledvična okvara, več ciklov zdravljenja z zoledronsko kislino ali drugimi difosfonati, pa tudi uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Čeprav se tveganje zmanjša, če traja dajanje 4 mg odmerka zoledronske kisline 15 minut, se delovanje ledvic kljub temu lahko poslabša. Poročali so o poslabšanju delovanja ledvic, napredovanju v ledvično odpoved in dializi po začetnem odmerku ali po enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline. Med kronično uporabo zoledronske kisline v priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov se lahko zviša kreatinin v serumu, vendar se to zgodi redkeje.

Bolnikom je treba pred vsakim odmerkom zdravila Zerlinda določiti koncentracijo serumskega kreatinina. Po uvedbi zdravljenja pri bolnikih z metastazami v kosteh in blago do zmerno okvaro ledvic so priporočljivi nižji odmerki zoledronske kisline. Bolnikom, ki se jim med zdravljenjem poslabša delovanje ledvic, je treba zdravilo Zerlinda ukiniti. Zdravljenje z zdravilom Zerlinda se sme znova začeti šele, ko se serumski kreatinin vrne na vrednost, ki je znotraj 10% od izhodiščne vrednosti. Zdravljenje z zdravilom Zerlinda je treba spet začeti z enakim odmerkom, kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

Glede na možni vpliv zoledronske kisline na delovanje ledvic ter na pomanjkanje kliničnih podatkov o varnosti pri bolnikih s hudo izhodiščno okvaro ledvic (v kliničnih preskušanjih opredeljeno kot serumski kreatinin ≥ 400 mikromolov/l ali $\geq 4,5$ mg/dl pri bolnikih s TIH oziroma kot serumski kreatinin ≥ 265 mikromolov/l ali $\geq 3,0$ mg/dl pri bolnikih z rakom in metastazami v kosteh) in glede na omejene farmakokinetične podatke pri bolnikih s hudo izhodiščno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min), uporaba zdravila Zerlinda pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljiva.

Insuficienca jeter

Za bolnike s hudo insuficienco jeter je kliničnih podatkov malo, zato za to populacijo bolnikov ni mogoče dati specifičnih priporočil.

Osteonekroza čeljustnic

Osteonekroza čeljustnic (ONČ) je bila občasno opisana v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino.

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba začetek zdravljenja oziroma nov ciklus zdravljenja odložiti, razen v primeru nujnih stanj. Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z difosfonati priporočeno opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

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

- Potentnost difosfonatov (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek difosfonatov.
- Rak, sočasna bolezenska stanja (npr. anemija, koagulopatija, infekcija), kajenje.

- Sočasno zdravljenje: kemoterapija, zaviralci angiogeneze (glejte poglavje 4.5), obsevanje vratu in glave, kortikosteroidi,
- Zobozdravstvene bolezni v anamnezi, slaba ustna higiena, peridontalne bolezni, invazivni zobozdravstveni postopki (npr. ekstrakcija zoba) in slabo prileganje protez

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Zerlinda skrbijo za dobro ustno higieno, redno hodijo na preventivne zobozdravstvene preglede in takoj obvestijo zdravnika v primeru pojava simptomov kot so majanje zoba, bolečine ali otekanje ali ne-celjenje ran ali vnetje.

Med zdravljenjem je treba invazivne zobozdravstvene posege izvesti šele po temeljitem premisleku in se čim bolj izogibati času prejetje zoledronske kisline. Kirurški posegi v ustni votlini lahko poslabšajo stanje bolnikov, ki se jim med zdravljenjem z difosfonatom pojavi osteonekroza čeljustnic. O tem, ali prekinitev zdravljenja z difosfonatom zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic pri bolnikih, ki potrebujejo zobozdravstvene posege, ni podatkov.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zoledronsko kislino, dokler se stanje ne razreši in dokler se ne zmanjša vpliv vpletenih dejavnikov tveganja, če je to mogoče doseči.

Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

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

Mišično-skeletne bolečine

Iz izkušenj v obdobju trženja pri bolnikih, ki so jemali zoledronsko kislino so poročali o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so bolnike v nekaterih primerih povsem onesposobile. Vendar so bili takšni primeri redki. Simptomi so se pojavili v času od enega dneva do več mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnikov so simptomi po prenehanju zdravljenja minili. Pri nekaterih od teh bolnikov so se simptomi ponovili ob ponovni uporabi zoledronske kisline ali drugega difosfonata.

Atipični zlomi stegenice

Med zdravljenjem z difosfonati so bili opisani atipični subtrohanterni in diafizi zlomi stegenice, predvsem pri bolnikih, ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje za osteoporozo. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavijo kjerkoli na stegenici, od tik pod malim trohantrrom do tik nad suprakondilarno grčo. Ti zlomi se pojavijo po minimalni travmi ali povsem brez nje. Nekateri bolniki imajo bolečine v stegnu ali dimljah, pogosto hkrati z znaki stresnega zloma na slikah, že več tednov ali mesecev pred nastankom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski. Zato je treba bolnikom, ki prejema difosfonate in imajo zlom srednjega dela stegenice, pregledati tudi drugo stegenico. Opisano je tudi slabo celjenje teh zlomov. Pri bolnikih s sumom na atipičen zlom stegenice je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z difosfonatom dokler ni opravljena ocena bolnikovega stanja; pri tem je treba upoštevati individualno oceno koristi in tveganja.

Med zdravljenjem z difosfonatom je treba bolnikom naročiti, naj povedo za vsako bolečino v stegnu, kolku ali dimljah, bolnike, ki imajo takšne simptome, pa je treba oceniti glede nepopolnega zloma stegenice.

Hipokalcemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, so poročali o hipokalcemiji. Poročali so o razvoju aritmij in nevroloških neželenih dogodkov (vključno z napadi krčev, hipoastenijo in tetanijo), do

katerih je prišlo zaradi hude hipokalciemije. Poročali so tudi o primerih hude hipokalciemije, zaradi katere je bilo treba bolnika hospitalizirati. Hipokalciemija je v nekaterih primerih lahko življenjsko ogrožajoča (glejte poglavje 4.8).

Ko se zoledronsko kislino uporablja skupaj z zdravili, ki povzročajo hipokalciemijo, je potrebna previdnost, saj lahko pride do sinergističnega učinka in hude hipokalciemije (glejte poglavje 4.5). Potrebno je spremljati nivo kalcija v serumu in pred uvedbo zdravljenja z zoledronsko kislino je potrebno odpraviti hipokalciemijo. Pri bolnikih je potrebno ustrezno nadomeščati kalcij in vitamin D.

Natrij

Ena vrečka s 100 ml raztopine vsebuje 15.5 mmol (356 mg) natrija. To je potrebno upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah so zoledronsko kislino dajali sočasno s pogosto 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 *in vitro* ne zavira človeških encimov P450 (glejte poglavje 5.2), a formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi difosfonatov z aminoglikozidi, kalcitoninom ali diuretiki Henlejeve zanke, saj imajo navedene učinkovine lahko aditiven učinek in posledično lahko raven kalcija znižajo za dalj časa, kot je potrebno (glejte poglavje 4.4).

Previdnost je potrebna, če je zoledronska kislina uporabljena skupaj z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili. Pozornost je treba nameniti možnemu pojavu hipomagneziemije med zdravljenjem.

Pri bolnikih z multiplim mielomom se utegne lahko tveganje za moteno delovanje ledvic povečati, če je zoledronska kislina uporabljena v kombinaciji s talidomidom.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Reprodukcijske študije z zoledronsko kislino na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila Zerlinda se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Ženskam v rodni dobi je potrebno svetovati, naj ne zanosijo.

Dojenje

Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko. Zdravilo Zerlinda je pri doječih ženskah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Možne neželene učinke zoledronske kisline na plodnost staršev in prve generacije potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega farmakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja presnove kalcija v kosteh; to je povzročilo peripartalno hipokalciemijo, kar je učinek difosfonatov kot skupine, distocijo in predčasno prekinitev študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče določiti dejanskega vpliva zoledronske kisline na plodnost pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Neželeni učinki, npr. omotica in zaspanost, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato je med uporabo zoledronske kisline potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V prvih treh dneh po uporabi zoledronske kisline je bila pogosto opisana reakcija akutne faze. Med njenimi simptomi so bolečine v kosteh, zvišana telesna temperatura, utrujenost, artralgijska, mialgijska, okorelost in artritis s posledičnim otekanjem sklepov. Ti simptomi po navadi izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pomembna ugotovljena tveganja med uporabo zoledronske kisline pri odobrenih indikacijah so: okvara delovanja ledvic, osteonekroza čeljustnic, reakcija akutne faze, hipokalcemija, atrijska fibrilacija, anafilaksija, intersticijska bolezen pljuč. Pogostnosti vsakega od teh ugotovljenih tveganj prikazuje Preglednica 2.

Tabelirani seznam neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, navedeni v Preglednici 2, so zbrani iz kliničnih študij in iz izkušenj v obdobju trženja po pretežno kroničnemu zdravljenju s 4 mg zoledronske kisline:

Preglednica 2

Neželeni učinki so razvrščeni po oznakah pogostnosti, najpogostejši najprej, upošteva se naslednji dogovor: 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 ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Pogosti: Občasni: Redki:	Anemija Trombocitopenija, levkopenija Pancitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Občasni: Redki:	Preobčutljivostna reakcija Angionevrotični edem
<i>Psihiatrične motnje</i>	Občasni: Redki:	Anksioznost, motnja spanja Zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti: Občasni: Zelo redki:	Glavobol Omotica, parestezija, disgevizija, hipestezija, hiperestezija, tremor, zaspanost Konvulzije, hipestezija in tetanija (zaradi hipokalcemije)
<i>Očesne bolezni</i>	Pogosti: Občasni: Redki: Zelo redki:	Konjunktivitis Zamegljen vid, skleritis in vnetje očnice Uveitis Episkleritis
<i>Srčne bolezni</i>	Občasni: Redki:	Hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali kolaps obtočil Bradikardija, srčna aritmija (zaradi hipokalcemije)

<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Občasni:	Dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija
Redki:	Intersticijska bolezen pljuč
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti:	Navzea, bruhanje, zmanjšan apetit
Občasni:	Driska, zaprtost, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta.
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Občasni:	Srbenje, izpuščaj (vključno z eritematoznim in makularnim izpuščajem), močnejše znojenje
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Pogosti:	Kostne bolečine, mialgija, artralgiya, generalizirana bolečina
Občasni:	Mišični krči, osteonekroza čeljustnic
Zelo redki:	Osteonekroza zunanjšega slušnega kanala (neželeni učinek skupine difosfonatov).
<i>Bolezni sečil</i>	
Pogosti:	Okvara ledvic
Občasni:	Akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
Redki:	Pridobljen Fanconijev sindrom
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti:	Zvišana telesna temperatura, gripozni sindrom (vključno z utrujenostjo, okorelostjo, splošnim slabim počutjem in zardevanjem)
Občasni:	Astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, draženjem, oteklostjo, zatrdlino), bolečina v prsni, povečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
Redki:	Artritis in otekanje sklepov, kot simptom reakcije akutne faze
<i>Preiskave</i>	
Zelo pogosti:	Hipofosfatemija
Pogosti:	Zvišanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalcemija
Občasni:	Hipomagneziemija, hipokaliemija
Redki:	Hiperkaliemija, hipernatremija

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara delovanja ledvic

Zoledronska kislina je bila povezana z motenim delovanjem ledvic. V skupni analizi podatkov o varnosti zoledronske kisline iz registracijskih preskušanj pri preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajemajo kosti, so bile pogostnosti neželenih dogodkov, ki so vključevali okvaro ledvic in pri katerih je obstajal sum, da so povezani z zoledronsko kislino, (torej neželenih učinkov), naslednje: multipli mielom (3,2%), rak prostate (3,1%), rak dojke (4,3%), tumor na pljučih in drugi čvrsti tumorji (3,2%). Med dejavniki, ki lahko povečajo možnost poslabšanja delovanja ledvic, so dehidracija, predhodna okvara ledvic, večkratni ciklusi zdravljenja z zoledronsko kislino ali drugimi difosfonati, pa tudi sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil in čas infundiranja, krajši od priporočenega. Poslabšanje delovanja ledvic, napredovanje v ledvično odpoved in dializo so bili zabeleženi pri bolnikih po začetnem ali enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza čeljustnic

Opisani so bili primeri osteonekroze čeljustnice, predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kakršno je zoledronska kislina (glejte poglavje 4.4). Številni od teh bolnikov so prejeli tudi kemoterapijo in kortikosteroide in imeli znake lokalne okužbe, vključno z osteomielitisom. Večina poročil se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali kakšnem drugem dentalnem kirurškem posegu.

Atrijska fibrilacija

V 3-letnem randomiziranem dvojno slepem kontroliranem preskušanju so ocenjevali učinkovitost in varnost 5 mg zoledronske kisline enkrat na leto v primerjavi s placebom pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze (PMO). V tem preskušanju je bila skupna incidenca atrijske fibrilacije 2,5% (pri 96 od 3.862 bolnic) med prejemnicami zoledronske kisline in 1,9% (pri 75 od 3.852 bolnic) med prejemnicami placeba. Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri prejemnicah 5 mg zoledronske kisline 1,3% (pri 51 od 3.862 bolnic) in pri prejemnicah placeba 0,6% (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesja, opaženega v tem preskušanju, niso opazili v drugih preskušanjih z zoledronske kislino, vključno s preskušnji 4 mg zoledronske kisline vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem večje incidence atrijske fibrilacije v tem enem kliničnem preskušanju ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila obsega sklop simptomov, med katerimi so zvišana telesna temperatura, mialgija, glavobol, bolečine v okončinah, navzea, bruhanje, driska, artralgijska in artritis s posledičnim otekanjem sklepov. Ti simptomi se pojavijo ≤ 3 dni po infundiranju zoledronske kisline; reakcijo imenujejo tudi "gripozni" simptomi ali simptomi »po odmerjanju«.

Atipični zlomi stegenice

Med izkušnjami v obdobju trženja so bili opisani naslednji (po pogostnosti redki) učinki: atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (neželeni učinek difosfonatov kot skupine).

Neželeni učinki zaradi hipokalciemije

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj z akutnim prevelikim odmerjanjem zoledronske kisline je malo. Opisana je uporaba odmerkov do 48 mg zoledronske kisline po pomoti. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih (glejte poglavje 4.2), je treba natančno kontrolirati, ker so pri takšnih bolnikih opazili okvaro delovanja ledvic (vključno z ledvično odpovedjo) in nepravilnosti elektrolitov v serumu (vključno s kalcijem, fosforjem in magnezijem). V primeru hipokalciemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata, če je to klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni kosti, difosfonati, oznaka ATC: M05BA08

Zoledronska kislina spada v skupino difosfonatov in deluje predvsem na kost. Zavira osteoklastno resorpcijo kosti.

Selektivno delovanje difosfonatov na kost temelji na njihovi veliki afiniteti do mineralizirane kosti, vendar natančen molekularni mehanizem zavrtja aktivnosti osteoklastov še ni jasen. V dolgoročnih študijah na živalih zoledronska kislina zavira resorpcijo kosti, ne da bi neugodno vplivala na nastajanje, mineralizacijo ali mehanske lastnosti kosti.

Poleg tega, da močno zavira resorpcijo kosti, ima zoledronska kislina tudi več protitumorskih lastnosti; te bi lahko pripomogle k njeni celotni učinkovitosti pri zdravljenju metastatske bolezni kosti. V predkliničnih študijah so ugotovili naslednje lastnosti:

- *In vivo*: Zavrtje osteoklastne resorpcije kosti, ki spremeni mikrookolje kostnega mozga, tako da postane manj primerno za rast tumorskih celic, antiangiogeno in protibolečinsko aktivnost.
- *In vitro*: Zavrtje proliferacije osteoblastov, neposredno citostatično in proapoptično delovanje na tumorske celice, sinergističen citostatični učinek z drugimi zdravili proti raku, anti-adhezijsko in anti-invazivno delovanje.

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

V prvi randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so 4 mg zoledronske kisline primerjali s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SRE) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina v odmerku 4 mg je značilno zmanjšala delež bolnikov, ki se jim je pojavil vsaj en z okostjem povezan dogodek (SRE), podaljšala je mediani čas do prvega SRE za > 5 mesecev in zmanjšala letno incidenco dogodkov na bolnika – stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza multiplih dogodkov je pokazala za 36% manjše tveganje za pojav SRE med prejemniki 4 mg zoledronske kisline v primerjavi s placebom. Prejemniki 4 mg zoledronske kisline so navajali manjši porast bolečin kot prejemniki placeba in razlika je bila značilna 3., 9., 21. in 24. mesec. Patološke zlome je imelo manj prejemnikov 4 mg zoledronske kisline. Učinki zdravljenja so bili manj izraziti pri bolnikih z blastnimi lezijami. Rezultate učinkovitosti prikazuje Preglednica 3.

V drugi študiji, ki je zajela bolnike z drugimi čvrstimi tumorji (razen raka dojke ali prostate) je 4 mg zoledronske kisline značilno zmanjšalo delež bolnikov z enim SRE, podaljšalo mediani čas do prvega SRE za > 2 meseca in zmanjšalo stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza multiplih dogodkov je pokazala za 30,7% manjše tveganje za pojav SRE med prejemniki 4 mg zoledronske kisline kot med prejemniki placeba. Rezultate učinkovitosti prikazuje Preglednica 4.

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

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Delež bolnikov s SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Vrednost p	0,028		0,052		0,119	

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo
Mediani čas do SRE (dnevi)	488	321	ND	ND	ND	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 multiplih dogodkov** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
Vrednost p	0,002		NP		NP	

* Vključuje vretenčne in nevretenčne zlome

** Upošteva vse skeletne dogodke, njihovo celotno število in čas do vsakega dogodka med preskušanjem.

ND Ni dosežen

NP Ne pride v poštev

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti (drugi parenhimski tumorji razen raka dojke ali prostate)

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Delež bolnikov s SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Vrednost p	0,039		0,064		0,173	
Mediani čas do SRE (dnevi)	236	155	ND	ND	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 multiplih dogodkov** (%)	30,7	-	NP	NP	NP	NP
Vrednost p	0,003		NP		NP	

* Vključuje vretenčne in nevretenčne zlome

** Upošteva vse skeletne dogodke, njihovo celotno število in čas do vsakega dogodka med preskušanjem.

ND Ni dosežen

NP Ne pride v poštev

V tretjem randomiziranem, dvojno slepem preskušanju III. faze so pri bolnicah/bolnikih z multiplim mielomom ali rakom dojke, ki so imeli vsaj eno kostno lezijo, primerjali 4 mg zoledronske kisline in 90 mg pamidronata na 3 do 4 tedne. Rezultati so pokazali, da je 4 mg zoledronske kisline preprečilo SRE podobno učinkovito kot 90 mg pamidronata. Analiza multiplih dogodkov je pokazala značilno,

16% zmanjšanje tveganja pri prejemnikih zoledronske kisline v primerjavi s prejemniki pamidronata. Rezultate učinkovitosti prikazuje Preglednica 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti (pri raku dojke in multiplem mielomu)

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Delež bolnikov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Vrednost p	0,198		0,653		0,037	
Mediani čas do SRE (dnevi)	376	356	ND	714	ND	ND
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 multiplih dogodkov** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
Vrednost p	0,030		NP		NP	

* Vključuje vretenčne in nevretenčne zlome

** Upošteva vse skeletne dogodke, njihovo celotno število in čas do vsakega dogodka med preskušanjem.

ND Ni dosežen

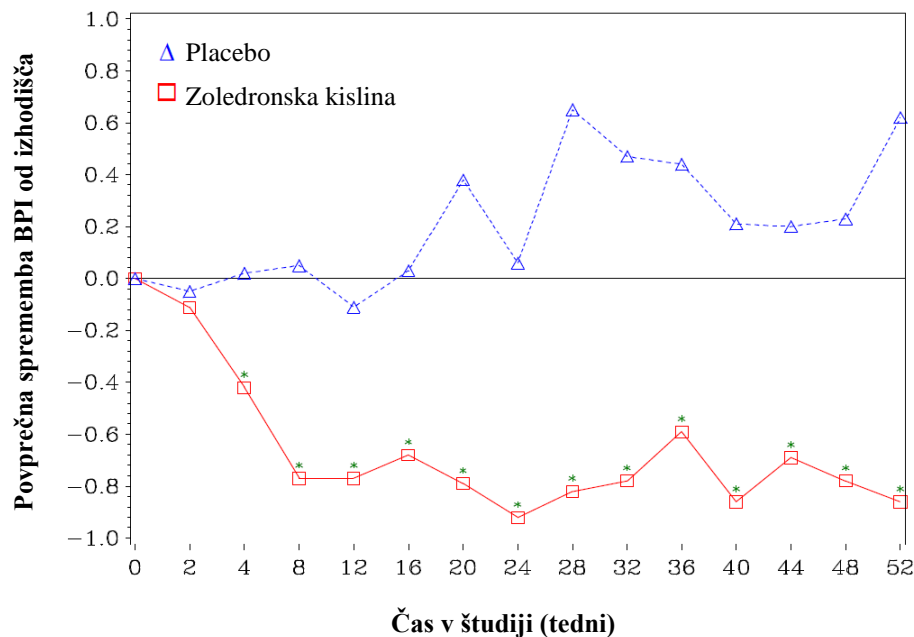
NP Ne pride v poštev

Zoledronska kislino v odmerku 4 mg so proučevali tudi v dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju pri 228 bolnicah z dokazanimi kostnimi metastazami raka dojke, da bi ocenili učinek 4 mg zoledronske kisline na pogostnost SRE, izračunano kot količnik celotnega števila SRE (brez hiperkalcemije in korigiranega na predhodne zlome) in celotnega obdobja tveganja. Bolnice so eno leto na štiri tedne dobivale bodisi 4 mg zoledronske kisline bodisi placebo. Bolnice so bile enakomerno razdeljene v skupino, ki je prejela zoledronska kislino, in skupino, ki je prejela placebo.

Pogostnost SRE (dogodki/človek-leto) je bila 0,628 z zoledronska kislino in 1,096 s placebom. Delež bolnic z vsaj enim SRE (razen hiperkalcemije) je bil v skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, 29,8%, v skupini s placebom pa 49,6% (p=0,003). Mediani čas do pojava prvega SRE v skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, do konca študije ni bil dosežen in je bil značilno daljši kot s placebom (p=0,007). Analiza multiplih dogodkov je pokazala, da je 4 mg zoledronske kisline v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za SRE za 41% (razmerje tveganj=0,59, p=0,019).

V skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, so v primerjavi s placebom ugotovili statistično značilno izboljšanje ocene bolečin (z uporabo lestvice BPI – Brief Pain Inventory) po 4 tednih in na vseh nadaljnjih časovnih točkah med študijo (Slika 1). Z zoledronska kislino so bile ocene bolečin ves čas pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečin je spremljal trend zmanjševanja na lestvici uporabe analgetikov.

Slika 1: Povprečna sprememba ocene BPI od izhodišča. Označene so statistično značilne razlike (*p < 0,05) za primerjavo med zdravljenjema (4 mg zoledronske kisline v prim. s placebom)



Rezultati kliničnih preskušanj v zdravljenju TIH

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

Za primerjavo učinkov 4 mg zoledronske kisline in 90 mg pamidronata so v vnaprej načrtovani analizi združili rezultate dveh ključnih multicentričnih študij pri bolnikih s TIH. Korigirani serumski kalcij se je hitreje normaliziral 4. dan z 8 mg zoledronske kisline in 7. dan s 4 mg in 8 mg zoledronske kisline. Ugotovili so naslednje deleže odziva:

Preglednica 6: Delež bolnikov s popolnim odzivom po dnevih v združenih raziskavah TIH

	Dan 4	Dan 7	Dan 10
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 normokalcemije je bil 4 dni. Mediani časa do ponovitve (ponovno zvišanje za albumin korigiranega serumskega kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) je bil pri prejemnikih zoledronske kisline od 30 do 40 dni in pri prejemnikih 90 mg pamidronata 17 dni (vrednosti p 0,001 za 4 mg in 0,007 za 8 mg zoledronske kisline). Med obema odmerkoma zoledronske kisline ni bilo statistično značilnih razlik.

V kliničnih preskušanjih so 69 bolnikov s ponovitvijo ali odpornostjo proti uvodnemu zdravljenju (4 ali 8 mg zoledronske kisline ali 90 mg pamidronata) ponovno zdravili z 8 mg zoledronske kisline. Delež odziva pri teh bolnikih je bil 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) so bile splošne varnostne značilnosti med vsem tremi terapevtskimi skupinami (4 in 8 mg zoledronske kisline oz. 90 mg pamidronata) podobne po vrsti in izrazitosti.

Pediatrična populacija

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

Učinke intravenske zoledronske kisline pri pediatričnih bolnikih s hudo osteogenesis imperfecta tipov I, III in IV (starih od 1 do 17 let), so primerjali z intravenskim pamidronatom v eni mednarodni, multicentrični, randomizirani, odprti študiji s 74 oziroma 76 bolniki v vsaki od zdravljenih skupin. Obdobje zdravljenja v študiji je trajalo 12 mesecev; pred tem so bolniki opravili od 4- do 9-tedensko obdobje presejanja, med katerim so vsaj 2 tedna jemali vitamin D in dodatke elementarnega kalcija. V kliničnem programu so bolniki v starosti od 1 do < 3 leta prejeli 0,025 mg/kg zoledronske kisline (do največ 0,35 mg v enkratnem odmerku) na 3 mesece, bolniki v starosti od 3 do 17 let pa 0,05 mg/kg zoledronske kisline (do največ 0,83 mg v enkratnem odmerku) na 3 mesece. Pri otrocih, ki so končali enoletno zdravljenje z zoledronsko kislino ali pamidronatom v osnovni študiji, so opravili še podaljšanje študije. Namenjeno je bilo preučitvi dolgoročne splošne in ledvične varnosti med uporabo zoledronske kisline enkrat ali dvakrat na leto v 12-mesečnem podaljšanju.

Primarni opazovani dogodek študije je bila odstotna sprememba mineralne gostote kosti (MGK) v ledveni hrbtenici po 12 mesecih zdravljenja v primerjavi z izhodiščem. Ocenjeni učinki zdravljenja na MGK so bili podobni pri obeh učinkovinah, vendar načrt preskušanja ni bil dovolj robusten, da bi lahko potrdili neinferiornost zoledronske kisline. Še zlasti ni bilo jasnih dokazov o učinkovitosti glede incidence zlomov ali bolečin. Zlome dolgih kosti spodnjih okončin so kot neželene učinke pri bolnikih s hudo osteogenesis imperfecta zabeležili pri približno 24% (stegnenica) oz. 14% (golenica) prejemnikov zoledronske kisline in pri približno 12% (stegnenica) in 5% (golenica) prejemnikov pamidronata, in sicer ne glede na vrsto bolezni in vzročnost, toda celotna incidenca zlomov je bila med prejemniki zoledronske kisline in prejemniki pamidronata podobna: 43% (32/74) v primerjavi z 41% (31/76). Interpretacijo tveganja za zlome otežuje dejstvo, da so pri bolnikih s hudo osteogenesis imperfecta pogosti kot del bolezenskega dogajanja.

Vrste neželenih učinkov v tej populaciji so bile podobne tistim pri odraslih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti (glejte poglavje 4.8). V Preglednici 7 so prikazani neželeni učinki, razvrščeni po pogostnosti. Uporabljena je naslednja običajna razvrstitev: 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 ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 7: Neželene učinki, ugotovljeni pri pediatričnih bolnikih s hudo osteogenesis imperfecta¹

Bolezni živčevja	Pogosti:	Glavobol
Srčne bolezni	Pogosti:	Tahikardija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti:	Nazofaringitis
Bolezni prebavil	Zelo pogosti: Pogosti:	Bruhanje, navzea Bolečine v trebuhu
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti:	Bolečine v okončinah, artralgijska, mišično-skeletne bolečine
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti: Pogosti:	Pireksija, utrujenost Reakcija akutne faze, bolečina
Preiskave	Zelo pogosti: Pogosti:	Hipokalcemija Hipofosfatemija

¹Neželene učinke s pogostostjo < 5% so ocenili z medicinskega vidika in pokazalo se je, da se ujemajo z že ugotovljenimi varnostnimi značilnostmi zdravila Zerlinda (glejte poglavje 4.8).

Pri pediatričnih bolnikih s hudo osteogenesis imperfecta je zoledronska kislina povezana z večjim tveganjem za reakcijo akutne faze, hipokalcemijo in nepojasnjeno tahikardijo kot uporaba pamidronata, vendar se je z nadaljnjimi infuzijami ta razlika zmanjševala.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri enkratnih in večkratnih 5- in 15-minutnih infundiranjih 2, 4, 8 in 16 mg zoledronske kisline pri 64 bolnikih z metastazami v kosteh so dobili spodnje farmakokinetične podatke, ki so bili neodvisni od odmerka.

Biotransformacija

Po začetku infundiranja zoledronske kisline se je njena koncentracija v plazmi zelo hitro zvišala, dosegla vrh ob koncu infundiranja, nato je sledilo hitro zmanjšanje na < 10% najvišje koncentracije po 4 urah in na < 1% najvišje koncentracije po 24 urah; sledilo je dolgotrajno obdobje zelo nizke koncentracije, ki pred drugo infuzijo zoledronske kisline 28. dan ni presegla 0,1% najvišje koncentracije.

Izločanje

Intravensko uporabljena zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa v treh fazah: najprej se pojavi hitro dvofazno izginotje iz sistemskega 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 urinu $39 \pm 16\%$ danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo.

Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski obtok in se iz telesa izloča skozi ledvice. Celotni telesni očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa in telesna masa. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30% znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infuzije, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije po času.

Interindividualna variabilnost farmakokinetičnih parametrov zoledronske kisline je velika, podobno kot pri drugih difosfonatih.

Farmakokinetičnih podatkov o zoledronski kislini pri bolnikih s hiperkalcemijo ali z insuficienco jeter ni. Zoledronska kislina *in vitro* ne zavira človeških encimov P450, ne kaže biotransformacije, v študijah na živalih pa se je v blatu pojavilo < 3% uporabljenega; to kaže, da delovanje jeter v farmakokinetiki zoledronske kisline nima pomembne vloge.

Ledvični očistek zoledronske kisline je koreliral z očistkom kreatinina; ledvični očistek predstavlja $75 \pm 33\%$ očistka kreatinina, ki je bil pri 64 preučevanih bolnikih z rakom v povprečju 84 ± 29 ml/min (razpon: od 22 do 143 ml/min). Populacijska analiza je pokazala, da bi bil pri bolniku z očistkom kreatinina 20 ml/min (huda okvara ledvic) ustrezni predvideni očistek 37% tistega pri bolniku z očistkom kreatinina 84 ml/min, pri bolniku z očistkom 50 ml/min (zmerna okvara) pa 72% tistega pri bolniku z očistkom 84 ml/min. Farmakokinetičnih podatkov o bolnikih s hudo insuficienco ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je malo.

V *in vitro* študiji je zoledronska kislina pokazala nizko afiniteto za celične sestavine človeške krvi, s povprečno vrednostjo razmerja med plazemsko koncentracijo in koncentracijo krvi je 0,59 v koncentracijskem območju od 30 ng/ml do 5000 ng/ml. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna, delež nevezane zoledronske kisline je od 60% pri 2 ng/ml do 77% pri 2000 ng/ml.

Posebne populacije

Pediatrični bolniki

Omejeni farmakokinetični podatki pri otrocih s hudo osteogenesis imperfecta kažejo, da so farmakokinetične lastnosti zoledronske kisline pri otrocih v starosti od 3 do 17 let pri podobni ravni odmerjanja v mg/kg podobne kot pri odraslih. Starost, telesna masa, spol in očistek kreatinina ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost zoledronski kislini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

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

Subkronična in kronična toksičnost

Podgane so dobro prenašale subkutano dano zoledronsko kislino, psi pa intravensko dano v odmerkih do 0,02 mg/kg na dan 4 tedne dolgo. Podgane so dobro prenašale tudi do 52-tedensko subkutano uporabo 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 povečanje primarne spongioze v metafazah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih; ta ugotovitev odraža farmakološki antiresorpcijski učinek zdravila.

V dolgoročnih živalskih študijah ponavljajočih se parenteralnih odmerkov so bile varnostne meje glede na ledvične učinke ozke, toda kumulativna raven brez neželenih učinkov (NOAEL) v študijah enkratnega odmerka (1,6 mg/kg) in večkratnih odmerkov do en mesec (0,06 do 0,6 mg/kg/dan) niso

pokazale ledvičnih učinkov v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu terapevtskemu odmerku za človeka ali večji od njega. Dolgoročno večkratno dajanje v odmerkih okrog največjega terapevtskega odmerka zoledronske kisline za človeka je povzročilo toksične učinke na drugih organih, vključno s prebavili, 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. Pri kuncih sicer niso ugotovili teratogenosti ali fetotoksičnosti, ugotovili pa so toksičnost za samice-matere. 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 nobenih dokazov o kancerogenem potencialu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
manitol (E421)
natrijev citrat dihidrat (E331)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

To zdravilo ne sme priti v stik z nobeno raztopino, ki vsebuje kalcij in se ga ne sme mešati ali infundirati s katerim koli drugim zdravilom v istem infuzijskem sistemu.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta vrečka: 3 leta.

Po prvem odprtju: Kemična in fizikalna stabilnost sta med uporabo dokazani 24 ur pri temperaturi od 2 - 8°C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 - 8°C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečke so izdelane iz M312A materiala, 5-plastne, s poliolefinsko koekstrudiranim filmom, brez PVC in mehčalca. Dva infuzijska nastavka imata konici s polipropilensko zaporko in polikarbonatno mesto za injekcijo s polipropilensko lomljivo zaporko. Vrečka je obdana s polisterskim alox/polipropilen ovojem.

Pakiranja:

1 x 100 ml vrečka
10 x 100 ml vrečka

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Dodatne informacije o ravnanju z zdravilom Zerlinda, vključno z navodili za pripravo nižjih odmerkov z uporabo infuzijskih vrečk zdravila Zerlinda, so navedene v poglavju 4.2.

Pri pripravi infuzije je treba upoštevati aseptične postopke. Samo za enkratno uporabo.

Raztopino, ki je bila shranjena v hladilniku, je potrebno pred infundiranjem ogreti na sobno temperaturo.

Uporabiti se sme le bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Neuporabljenega zdravila Zerlinda se ne sme izliti v gospodinjske odplake.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02003/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.04.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.07.2016