

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 5 ml **koncentrata** vsebuje 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata, kar ustreza 4 mg zoledronske kisline (brezvodne).

1 ml **koncentrata** vsebuje zoledronsko kislino monohidrat, ki ustreza 0,8 mg zoledronske kisline (brezvodne).

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena viala vsebuje približno 0,25 mmol natrija. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra in brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zoledronsko kislino Pfizer smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z dajanjem intravenskih difosfonatov.

Odmerjanje

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

Odrasli in starejši bolniki

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

Bolniki morajo prejemati tudi peroralni dodatek 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan.

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

Zdravljenje TIH

Odrasli in starejši bolniki

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

Okvara ledvic

TIH:

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

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

Pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Pfizer pri bolnikih z multiplim mielomom ali metastatskimi lezijami kosti zaradi čvrstih tumorjev, je treba določiti serumski kreatinin in očistek kreatinina (CLcr). CLcr se izračuna iz serumskega kreatinina s formulo Cockcroft-Gault. Zdravila Zoledronska kislina Pfizer ne priporočajo bolnikom, ki imajo že pred uvedbo zdravljenja hudo okvaro ledvic, ki je za to skupino bolnikov opredeljena kot CLcr < 30 ml/min. Bolniki s serumskim kreatininom > 265 $\mu\text{mol/l}$ ali $> 3,0$ mg/dl so bili iz kliničnih študij z zoledronsko kislino izključeni.

Pri bolnikih z metastazami v kosteh, ki imajo pred začetkom zdravljenja blago do zmerno okvaro ledvic (opredeljeno za to skupino bolnikov kot CLcr 30 – 60 ml/min), priporočajo naslednji odmerek zdravila Zoledronska kislina Pfizer (glejte tudi poglavje 4.4):

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

* Odmerke so izračunali tako, da so predpostavili tarčno AUC $0,66$ (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Pričakuje se, da bodo zmanjšani odmerki pri bolnikih z okvaro ledvic dosegli iste AUC, kot pri bolnikih z očistkom kreatinina 75 ml/min.

Po uvedbi zdravljenja je treba izmeriti serumski kreatinin pred vsakim odmerkom zdravila Zoledronska kislina Pfizer, zdravljenje pa je treba prekiniti, če se je ledvična funkcija poslabšala. V kliničnih preskušanjih so opredelili ledvično poslabšanje kot sledi:

- pri bolnikih z normalnim izhodiščnim serumskim kreatininom ($< 1,4$ mg/dl ali < 124 $\mu\text{mol/l}$), zvečanje za $0,5$ mg/dl ali 44 $\mu\text{mol/l}$;
- pri bolnikih z nenormalnim izhodiščnim kreatininom ($> 1,4$ mg/dl ali > 124 $\mu\text{mol/l}$), zvečanje za $1,0$ mg/dl ali 88 $\mu\text{mol/l}$.

V kliničnih študijah so z zdravljenjem z zoledronsko kislino nadaljevali le, ko se je koncentracija kreatinina vrnila na raven, ki je bila manj kot 10 % večja od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Pfizer je treba ponovno pričeti z enakim odmerkom kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zoledronske kisline pri otrocih, starih 1 do 17 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.4 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Intravenska uporaba

Zdravilo Zoledronska kislina Pfizer 4 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje, razredčeno v 100 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dajati v obliki enkratne intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut.

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

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Pfizer

Odvzemite ustrezní volumen koncentrata, kot sledi:

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

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Odvzeto količino koncentrata morate redčiti v 100 ml sterilne 0,9 % m/v raztopine natrijevega klorida ali 5 % m/v raztopine glukoze. Odmerek morate dati v obliki enkratne intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut.

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

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druge difosfonate ali katerokoli pomožno snov v zdravilu Zoledronska kislina Pfizer, navedeno v poglavju 6.1
- dojenje (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pred uporabo zdravila Zoledronska kislina Pfizer moramo bolnike pregledati, da zagotovimo, da so ustrezno hidrirani.

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

Po začetku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Pfizer moramo skrbno spremljati standardne presnovne parametre, povezane s hiperkalcemijo, kot so: serumske vrednosti kalcija, fosfata in magnezija. Če nastopi hipokalcemija, hipofosfatemija ali hipomagneziemija, moramo uvesti kratkoročno dopolnilno zdravljenje. Bolniki z nezdravljeno hiperkalcemijo imajo na splošno bolj ali manj izraženo okvaro delovanja ledvic, zato moramo razmisliti o skrbnem spremljanju ledvične funkcije.

Za indikacije glede osteoporozе in zdravljenje Pagetove bolezní kostí so na voljo druga zdravila, ki vsebujejo zdravilno učinkovino zoledronsko kislino. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Pfizer, ne smejo sočasno prejemati še katerihkoli drugih zdravil, ki vsebujejo zoledronsko kislino, ali kateregakoli od drugih difosfonatov, saj učinki kombinacije navedenih učinkovin niso znani.

Insuficienca ledvic

Bolnike s TIH in z znaki poslabšanja ledvične funkcije moramo ustrezno ovrednotiti in pri tem pretehtati, ali možna korist zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Pfizer odtehta možno tveganje.

Pri odločanju glede zdravljenja bolnikov z metastazami v kosteh za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov moramo upoštevati, da nastopi učinek zdravljenja čez 2–3 mesece.

Zdravilo Zoledronska kislina Pfizer povezujejo s poročili o motnji delovanja ledvic. Med dejavniki, ki lahko zvečajo možnost poslabšanja ledvične funkcije so dehidracija, obstoječa okvara ledvic, več ciklov zdravljenja z zoledronske kislino in drugimi difosfonati, pa tudi uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Čeprav se nevarnost zmanjša, če 4-miligramski odmerek zdravila Zoledronska kislina Pfizer dajemo 15 minut, lahko kljub temu nastopi poslabšanje ledvične funkcije. Poročali so o poslabšanju ledvične funkcije, napredovanju bolezni do odpovedi ledvic in dialize po začetnem odmerku ali po enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kislina. Čeprav redkeje, se zvečanje serumskega kreatinina pojavlja tudi pri nekaterih bolnikih, ki kronično prejemajo zoledronske kislino v priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov.

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

Glede na možni vpliv zoledronske kislina na delovanje ledvic in ob pomanjkanju kliničnih podatkov o varnosti pri bolnikih s hudo izhodiščno okvaro ledvic (v kliničnih preskušanjih opredeljeno s serumskim kreatininom $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ali $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ za bolnike s TIH oziroma s serumskim kreatininom $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ali $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ za bolnike z rakom in metastazami v kosteh) in glede na samo omejene farmakokinetične podatke pri bolnikih s hudo izhodiščno okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$), uporaba zdravila Zoledronska kislina Pfizer pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljiva.

Insuficienca jeter

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

Osteonekroza čeljustnic

Poročali so o osteonekrozi čeljustnic, in sicer predvsem pri tistih bolnikih z rakom, ki se zdravijo z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je zdravilo Zoledronska kislina Pfizer. Številni od teh bolnikov so dobivali tudi kemoterapijo in kortikosteroide. Večina primerov, o katerih so poročali, je bila povezana z zobozdravniškimi postopki, na primer s puljenjem zoba. Številni izmed njih so imeli znake lokalne okužbe, vključno z osteomielitisom.

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

- jakost difosfonatov (večje tveganje pri zelo učinkovitih spojinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek
- rak, kemoterapija (glejte poglavje 4.5), obsevanje, kortikosteroidi, kajenje
- bolezen zob v anamnezi, slaba ustna higiena, periodontalna bolezen, invazivni zobozdravstveni postopki in slabo prilegajoče zobne proteze

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

Ti bolniki se morajo med zdravljenjem izogibati invazivnim zobozdravstvenim postopkom, če je mogoče. Bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem z difosfonati razvije osteonekroza čeljustnic, lahko zobozdravstvena operacija stanje poslabša. Glede bolnikov, ki potrebujejo zobozdravstvene postopke, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi nakazovali, da prekinitve zdravljenja z difosfonati

zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic. Pri pripravi načrta zdravljenja za vsakega bolnika posebej mora klinična presoja lečečega zdravnika temeljiti na presoji bolnikovega razmerja med koristjo in tveganjem.

Mišično-skeletne bolečine

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

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli vzdolž stegenice, 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.

Hipokalcemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zoledronska kislina Pfizer, so poročali o hipokalcemiji. Poročali so o razvoju aritmij in nevroloških neželenih učinkov (vključno s konvulzijami, otrplostjo in tetanijo), do katerih je prišlo zaradi hude hipokalcemije. Poročali so tudi o primerih hude hipokalcemije, ki je zahtevala hospitalizacijo. Hipokalcemija je v nekaterih primerih lahko življenjsko ogrožajoča (glejte poglavje 4.8).

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah so zoledronsko kislino dajali sočasno z običajno uporabljanimi zdravili proti raku, diuretiki, antibiotiki in analgetiki, ne da bi pri tem prišlo do klinično vidnega medsebojnega delovanja. Zoledronska kislina ne kaže znatne vezave na plazemske beljakovine in *in vitro* ne zavira encimov P450 pri ljudeh (glejte poglavje 5.2), vendar pa formalne klinične študije medsebojnega delovanja niso bile opravljene.

Kadar difosfonate dajemo sočasno z aminoglikozidi, je priporočljiva previdnost, saj imata lahko ti učinkovini aditiven učinek, kar lahko povzroči manjše koncentracije serumskega kalcija za dalj časa, kot je potrebno.

Kadar zdravilo Zoledronska kislina Pfizer dajemo z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost. Pozorni moramo biti tudi na možnost, da se med zdravljenjem lahko razvije hipomagneziemija.

Pri bolnikih z multiplim mielomom se lahko zveča tveganje za motnjo delovanja ledvic, kadar zdravilo Zoledronska kislina Pfizer uporabljamo v kombinaciji s talidomidom.

Pri uporabi zdravila Zoledronska kislina Pfizer 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

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

Dojenje

Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko. Pri doječih ženskah je uporaba zdravila Zoledronska kislina Pfizer kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Možne neželene učinke zoledronske kisline na plodnost generacije staršev in prve generacije potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega farmakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja mobilizacije kalcija iz kosti, ki je povzročalo hipokalcemijo v obdobju poroda (kar je značilno za skupino difosfonatov), distocijo in predčasno prekinitev študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče določiti dejanskega vpliva zoledronske kisline na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Neželeni učinki, kot na primer omotica in somnolenca, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zato je med uporabo zdravila Zoledronska kislina Pfizer potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pogosto so poročali o reakciji akutne faze, do katere pride v prvih treh dneh po uporabi zdravila Zoledronska kislina Pfizer, simptomi pa vključujejo bolečine v kosteh, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, artralgijsko, mialgijsko, okorelost in artritis z naknadnim otekanjem sklepov. Navedeni simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pri uporabi zdravila Zoledronska kislina Pfizer za odobrene indikacije so ugotovili naslednja pomembna tveganja:

okvarjeno delovanje ledvic, osteonekroza čeljustnic, reakcija akutne faze, hipokalcemija, očesni neželeni dogodki, atrijska fibrilacija, anafilaksija. Pogostnosti vsakega od navedenih ugotovljenih tveganj so prikazane v preglednici 1.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, navedeni v preglednici 1, so zbrani iz kliničnih študij in poročil iz obdobja trženja zdravila, in so sledili pretežno kroničnemu zdravljenju s 4 mg zoledronske kisline:

Preglednica 1

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost, najprej najpogostejši, in to po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti	anemija
občasni	trombocitopenija, levkopenija
redki	pancitopenija

Bolezni imunskega sistema	občasni redki	preobčutljivostna reakcija angionevrotični edem
Psihiatrične motnje	občasni redki	anksioznost, motnje spanja zmedenost
Bolezni živčevja	pogosti občasni zelo redki	glavobol omotica, parestezija, motnje v okušanju, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca konvulzije, otrplost in tetanija (zaradi hipokalciemije)
Očesne bolezni	pogosti občasni zelo redki	konjunktivitis zamegljen vid, skleritis in vnetje orbite uveitis, episkleritis
Srčne bolezni	občasni redki zelo redki	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulatorni kolaps bradikardija aritmija (zaradi hipokalciemije)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni redki	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija intersticijska bolezen pljuč
Bolezni prebavil	pogosti občasni	navzea, bruhanje, anoreksija driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
Bolezni kože in podkožja	občasni	pruritus, izpuščaj (vključno z eritematoznim in makularnim izpuščajem), zvečano potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti občasni	bolečine v kosteh, mialgija, artralgija, bolečine po vsem telesu mišični krči, osteonekroza čeljustnic
Bolezni sečil	pogosti občasni	okvara ledvic akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti občasni redki	zvišana telesna temperatura, gripi podoben sindrom (vključujoč utrujenost, okorelost, splošno slabo počutje in zardevanje) astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, iritacijo, otekanjem, zatrdlino), bolečina v prsnem košu, zvečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija artritis in otekanje sklepov kot simptoma reakcije akutne faze
Preiskave	zelo pogosti pogosti občasni redki	hipofosfatemija zvečanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalciemija hipomagneziemija, hipokaliemija hiperkaliemija, hipernatriemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara ledvične funkcije

Zoledronska kislina povezujejo s poročili o motnji delovanja ledvic. V združeni analizi podatkov o varnosti iz registracijskih preskušanj zoledronske kisline za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti, so bile pogostnosti neželenih dogodkov, ki so vključevali okvaro ledvic in pri katerih je obstajal sum, da so povezani z zoledronska kislino (torej neželenih učinkov), naslednje: multipli mielom (3,2 %), rak prostate (3,1 %), rak dojke (4,3 %), tumor na pljučih in drugi čvrsti tumorji (3,2 %). Dejavniki, ki lahko zvečajo možnost za poslabšano delovanje ledvic, vključujejo dehidracijo, obstoječo okvaro ledvic, večkratne cikli zdraviljenja z zoledronska kislino ali drugimi difosfonati, kot tudi sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil ali čas infundiranja, ki je krajši od priporočenega. Poslabšano delovanje ledvic, napredovanje do odpovedi ledvic in dializa so bili opisani pri bolnikih po začetnem oziroma enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza čeljustnic

Predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je zdravilo Zoledronska kislina Pfizer, so poročali o primerih osteonekroze (večinoma čeljustnic). Številni izmed teh bolnikov so imeli znake lokalne okužbe, vključno z osteomielitisom, pri čemer se je večina poročil nanašala na bolnike z rakom po puljenju zoba ali drugih zobozdravniških operativnih posegih. Osteonekroza čeljustnic ima več dokumentiranih dejavnikov tveganja, vključno z diagnozo raka, sočasnim zdravljenjem (na primer kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi) in drugimi sočasnimi bolezenskimi stanji (na primer anemija, koagulopatije, okužbe, obstoječe ustne bolezni). Čeprav vzročna povezava ni bila dokazana, je priporočljivo, da se bolniki izogibajo zobozdravstvenim operacijam, saj je okrevanje lahko dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.4).

Atrijska fibrilacija

V enem 3-letnem randomiziranem dvojno slepem nadzorovanem preskušanju, v katerem so ovrednotili učinkovitost in varnost zoledronske kisline pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze (PMO), in sicer v odmerku 5 mg enkrat na leto v primerjavi s placebom, je bila celokupna incidenca atrijske fibrilacije pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnic). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 1,3 % (pri 51 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 0,6 % (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesja, ki so ga opažali v tem preskušanju, niso opazili v drugih preskušanjih z zoledronska kislino, vključno s tistimi z zoledronska kislino v odmerku 4 mg vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem zvečane pojavnosti atrijske fibrilacije v tem edinem kliničnem preskušanju ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila je sestavljen iz več simptomov, ki vključujejo zvišano telesno temperaturo, mialgijo, glavobol, bolečine v okončinah, navzeo, bruhanje, diarejo, artralgijsko in artritis z naknadnim otekanjem sklepov. Do navedenih simptomov pride v ≤ 3 dneh po infuziji zoledronske kisline. Omenjeno reakcijo opisujejo tudi z izrazoma "gripi podobni simptomi" in "simptomi po odmerjanju".

Atipični zlomi stegenice

V obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost je redka): atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

Neželeni učinki zaradi hipokalcemije

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli 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

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zoledronske kisline so omejene. Poročali so o uporabi odmerkov zoledronske kisline do 48 mg po pomoti. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih (glejte poglavje 4.2), je treba skrbno spremljati, saj so opazili poslabšano delovanje ledvic (vključno z odpovedjo ledvic) in nepravilnosti elektrolitov v serumu (vključno s kalcijem, fosforjem in magnezijem). V primeru hipokalcemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata, kot je klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Zoledronska kislina spada v skupino difosfonatov in deluje predvsem na kost. Je zaviralec osteoklastne resorpcije kosti.

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

Poleg tega, da je zoledronska kislina močan inhibitor resorpcije kosti, ima tudi več protitumorskih lastnosti, ki bi lahko prispevale k njeni celokupni učinkovitosti pri zdravljenju metastatske bolezni kosti. V predkliničnih raziskavah so dokazali sledeče lastnosti:

- *In vivo*: Inhibicija osteoklastne resorpcije kosti, ki spremeni mikrookolje kostnega mozga tako, da je le-to manj ugodno za rast tumorskih celic, protiangiogeno aktivnost in protibolečinska aktivnost.
- *In vitro*: Inhibicija proliferacije osteoblastov, neposredna citostatična in pro-apoptotična aktivnost na tumorskih celicah, sinergističen citostatični učinek z drugimi zdravili proti raku, protiadhezijska in protiinvazijska aktivnost.

Rezultati kliničnih preskušanj preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredujočimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti

V prvi randomizirani dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji so primerjali zoledronsko kislino 4 mg s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SRE – skeletal related events) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina v odmerku 4 mg je pomembno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli vsaj en SRE, odložila mediano časa nastopa prvega SRE za > 5 mesecev in zmanjšala letno incidenco dogodkov na bolnika – stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 36 % zmanjšano tveganje za razvoj SRE v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so dobivali zoledronsko kislino 4 mg,

so poročali o manjšem porastu bolečin kot tisti, ki so dobivali placebo, ta razlika pa je dosegla statistično pomembnost v 3., 9., 21. in 24. mesecu. Manj bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino 4 mg, je imelo patološke zlome. Učinki zdravljenja so bili manj izraziti pri bolnikih z blastnimi lezijami. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 2.

V drugi študiji, v katero so bili vključeni čvrsti tumorji, razen raka dojke in prostate, je zoledronska kislina 4 mg pomembno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli SRE, podaljšala mediano časa do prvega SRE za > 2 meseca in zmanjšala stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 30,7 % zmanjšano tveganje za SRE v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 3.

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

	<u>katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>zlomi*</u>		<u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo
N	214	208	214	208	214	208
delež bolnikov s SRE (%)	38	49	17	25	26	33
vrednost p	0,028		0,052		0,119	
mediana časa do SRE (dnevi)	488	321	NR	NR	NR	640
vrednost p	0,009		0,020		0,055	
stopnja obolevnosti skeleta	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
vrednost p	0,005		0,023		0,060	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,002		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

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

NR - ni bil dosežen

NA - ne velja za ta primer

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti (čvrsti tumorji, razen raka dojke in prostate)

	<u>katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>zlomi*</u>		<u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo
N	257	250	257	250	257	250
delež bolnikov s SRE (%)	39	48	16	22	29	34
vrednost p	0,039		0,064		0,173	
mediana časa do SRE (dnevi)	236	155	NR	NR	424	307
vrednost p	0,009		0,020		0,079	
stopnja obolevnosti skeleta	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
vrednost p	0,012		0,066		0,099	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,003		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

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

NR - ni bil dosežen

NA - ne velja za ta primer

V tretjem randomiziranem, dvojno slepem preskušanju faze III so pri bolnicah/bolnikih z multiplim mielomom ali rakom dojke z vsaj eno lezijo v kosteh primerjali zoledronsko kislino 4 mg in 90 mg pamidronata vsake 3 do 4 tedne. Rezultati so dokazali, da je zoledronska kislina 4 mg pokazala učinkovitost za preprečevanje SRE, ki je primerljiva z učinkovitostjo 90 mg pamidronata. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala pomembno zmanjšanje tveganja za 16 % pri bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli pamidronat. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 4.

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

	<u>katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>zlomi*</u>		<u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledronska kislina 4 mg	pamidronat 90 mg	zoledronska kislina 4 mg	pamidronat 90 mg	zoledronska kislina 4 mg	pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
delež bolnikov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
vrednost p	0,198		0,653		0,037	
mediana časa do SRE (dnevi)	376	356	NR	714	NR	NR
vrednost p	0,151		0,672		0,026	
stopnja obolevnosti skeleta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
vrednost p	0,084		0,614		0,015	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA

vrednost p	0,030	NA	NA
------------	-------	----	----

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

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

NR - ni bil dosežen

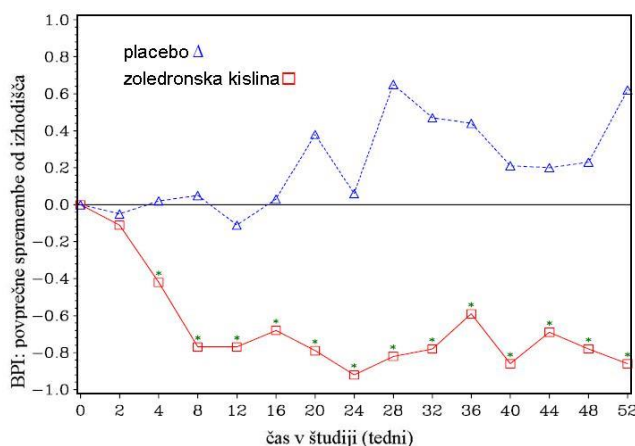
NA - ne velja za ta primer

Zoledronsko kislino 4 mg so proučevali tudi v dvojno slepem randomiziranem s placebom nadzorovanem preskušanju pri 228 bolnicah z dokazanimi metastazami v kosteh zaradi raka dojke, da bi ocenili učinek zoledronske kisline 4 mg na razmerje pogostnosti SRE, izračunano kot celotno število dogodkov SRE (brez hiperkalcemije in prilagojeno za predhodne zlome), deljenega s celotnim obdobjem tveganja. Bolnice so v obdobju enega leta vsake 4 tedne prejemale bodisi 4 mg zoledronske kisline bodisi placebo. V obe skupini, zdravljeni bodisi z zoledronsko kislino bodisi s placebom, so bile bolnice razporejene enakomerno.

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

V skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino, so opazali statistično pomembno izboljšanje na bolečinskih lestvicah (uporabili so BPI - Brief Pain Inventory) po 4 tednih in ob vseh nadaljnjih terminih primerjave s placebom tekom študije (slika 1). Z zoledronsko kislino so bile vrednosti na bolečinski lestvici ves čas pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečine je spremljal trend zmanjševanja na lestvici analgezije.

Slika 1: Povprečne spremembe od izhodišča na lestvici BPI. Označene so statistično pomembne razlike ($*p < 0,05$) za primerjavo med obema vrstama zdravljenja (zoledronska kislina 4 mg v primerjavi s placebom).



Rezultati kliničnih preskušanj pri zdravljenju TIH

Klinične študije TIH so pokazale, da je za učinek zoledronske kisline značilno zmanjšanje serumskega kalcija in zmanjšanje izločanja kalcija z urinom. V študijah faze I za ugotavljanje odmerka pri bolnikih z blago do zmerno TIH so bili učinkoviti preskušani odmerki v razponu približno 1,2–2,5 mg.

Za oceno učinkov zoledronske kisline 4 mg v primerjavi s pamidronatom 90 mg so v vnaprej načrtovani analizi združili rezultate dveh ključnih multicentričnih raziskav pri bolnikih s TIH. Korigirani serumski kalcij se je hitreje normaliziral 4. dan (8 mg zoledronske kisline) in 7. dan (4 mg in 8 mg zoledronske kisline). Ugotovili so naslednje stopnje odziva:

Preglednica 5: Delež bolnikov s popolnim odzivom po dnevih v združenih raziskavah TIH

	4. dan	7. dan	10. dan
zoledronska kislina 4 mg (N = 86)	45,3 % (p = 0,104)	82,6 % (p = 0,005)*	88,4 % (p = 0,002)*
zoledronska kislina 8 mg (N = 90)	55,6 % (p = 0,021)*	83,3 % (p = 0,010)*	86,7 % (p = 0,015)*
pamidronat 90 mg (N = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

*vrednosti p v primerjavi s pamidronatom.

Mediana časa do normalne vrednosti kalcija je bila 4 dni. Mediana časa do ponovnega pojava bolezni (ponovno zvečanje za albumin korigiranega serumskega kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) je bila pri bolnikih, zdravljenih z zoledronske kisline, 30 do 40 dni, pri tistih, ki so bili zdravljeni s pamidronatom 90 mg, pa 17 dni (vrednosti p: 0,001 za 4 mg in 0,007 za 8 mg zoledronske kisline). Med obema odmerkoma zoledronske kisline ni bilo statistično pomembnih razlik.

V kliničnih preskušanjih je bilo 69 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovno pojavila ali so bili neodzivni na začetno zdravljenje (zoledronska kislina 4 mg, 8 mg ali pamidronat 90 mg), ponovno zdravljenih z 8 mg zoledronske kisline. Stopnja odzivnosti pri teh bolnikih je bila okrog 52 %. Ker so bili ti bolniki ponovno zdravljeni samo z odmerkom 8 mg, ni na voljo podatkov, ki bi omogočali primerjavo z odmerkom 4 mg zoledronske kisline.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) je bil celokupni varnostni profil pri vseh treh zdravljenih skupinah (zoledronska kislina 4 mg in 8 mg ter pamidronat 90 mg) podoben glede vrste in resnosti.

Pediatrična populacija

Rezultati kliničnih preskušanj zdravljenja hude oblike imperfektne osteogeneze pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 17 let

Delovanje intravenske zoledronske kisline pri zdravljenju pediatričnih bolnikov (starih od 1 do 17 let) s hudo obliko imperfektne osteogeneze (tipi I, III in IV) so primerjali z intravenskim pamidronatom v eni mednarodni multicentrični randomizirani odprti študiji s 74 oziroma 76 bolniki v vsaki od zdravljenih skupin. Obdobje zdravljenja v študiji je trajalo 12 mesecev, pred tem pa so bolniki imeli 4- do 9-tedensko obdobje presejanja, v katerem so vsaj 2 tedna jemali vitamin D in nadomestke z elementarnim kalcijem. V kliničnem programu so bolniki v starosti od 1 leta do < 3 let prejeli 0,025 mg/kg zoledronske kisline (do največjega enkratnega odmerka 0,35 mg) vsake 3 mesece, bolniki v starosti od 3 do 17 let pa so prejeli 0,05 mg/kg zoledronske kisline (do največjega enkratnega odmerka 0,83 mg) vsake 3 mesece. Pri otrocih, ki so zaključili enoletno zdravljenje z zoledronske kislino ali s pamidronatom v osnovni študiji, so izvedli še podaljšanje študije, da bi raziskali dolgoročno splošno varnost in varnost za ledvice pri odmerjanju zoledronske kisline enkrat ali dvakrat na leto v 12-mesečnem obdobju podaljšanja.

Glavni opazovani dogodek v študiji je bila odstotna sprememba mineralne gostote kosti (BMD) ledvenega dela hrbtenice od izhodiščne vrednosti po 12 mesecih zdravljenja. Ocenjeni učinki zdravljenja na BMD so bili podobni, vendar zasnova preskušanja ni bila dovolj robustna, da bi lahko potrdili neinferiorno učinkovitost zoledronske kisline. V študiji namreč niso mogli jasno potrditi učinkovitosti glede na incidenco zlomov ali na bolečino. O zlomih dolgih kosti spodnjih okončin so pri bolnikih s hudo obliko imperfektne osteogeneze, ki so prejeli zoledronske kislino, poročali pri približno 24 % (stegenica) in 14 % (golenica) bolnikov v primerjavi z enakovrednimi bolniki, ki so prejeli pamidronat, pri katerih so o zlomu stegenice poročali pri 12 %, o zlomu golenice pa pri 5 % bolnikov. Do teh neželenih dogodkov je pri bolnikih prihajalo ne glede na vrsto bolezni ali njen vzrok. Celokupna incidenca zlomov je bila pri bolnikih, ki so prejeli zoledronske kislino, primerljiva z incidenco pri bolnikih, ki so prejeli pamidronat: 43 % (32/74) v primerjavi z 41 % (31/76). Tveganje za zlom je težko pojasniti, saj nanj vpliva dejstvo, da so zlomi pri bolnikih s hudo obliko imperfektne osteogeneze pogosti že zaradi osnovne bolezni.

Vrste neželenih dogodkov, ki so jih opažali v tej populaciji, so bile podobne tistim, ki so jih že opažali pri odraslih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti (glejte poglavje 4.8). V preglednici 6 so prikazani neželeni učinki, razvrščeni po pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 6: Neželeni učinki, ki so jih opažali pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko imperfektne osteogeneze¹

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, artralgija, 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

¹ Neželene učinke s pogostnostjo $< 5\%$ so ocenili z medicinskega vidika in pokazalo se je, da se ujemajo z že dobro uveljavljenim varnostnim profilom zoledronske kisline raztopina za injekcije (glejte poglavje 4.8).

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

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje zoledronsko kislino za vse podskupine 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 pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri posameznih in večkratnih 5-minutnih in 15-minutnih infuzijah 2, 4, 8 in 16 mg zoledronske kisline pri 64 bolnikih z metastazami v kosteh so dobili spodnje farmakokinetične podatke, za katere so ugotovili, da so neodvisni od odmerka.

Po začetku infuzije zoledronske kisline so se plazemske koncentracije zoledronske kisline hitro zvečale, dosegle vrh ob koncu obdobja infuzije, ki mu je sledilo hitro zmanjšanje na $< 10\%$ največje koncentracije po 4 urah in na $< 1\%$ največje koncentracije po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno obdobje zelo majhnih koncentracij, ki pred drugo infuzijo zoledronske kisline na 28. dan niso presežale $0,1\%$ največje koncentracije.

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 več odmerkih, danih vsakih 28 dni, se zoledronska kislina ni kopičila v plazmi. Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena preko ledvic. V prvih 24 urah se izloči v urin $39 \pm 16\%$ danega odmerka, preostanek pa se veže predvsem v kostno tkivo. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se odstranjuje preko ledvic. Celokupni telesni očišček je

5,04 ± 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 % zmanjšanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infundiranja, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije proti času.

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

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

Ledvični očistek zoledronske kisline je bil povezan z očistkom kreatinina, kjer je ledvični očistek predstavljal 75 ± 33 % očistka kreatinina, ki je pri 64 preučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje 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) ali 50 ml/min (zmerna okvara) ustrezen napovedan očistek zoledronske kisline 37 % oziroma 72 % očistka pri bolniku, ki bi imel očistek kreatinina 84 ml/min. Pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) so na voljo le omejeni farmakokinetični podatki.

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

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

Omejeni podatki o farmakokinetiki pri bolnikih s hudo obliko imperfektne osteogeneze kažejo, da je farmakokinetika zoledronske kisline pri otrocih, starih 3 do 17 let, podobna tisti pri odraslih pri enakovrednem odmerjanju v mg/kg. Kaže, da starost, telesna masa, spol in očistek kreatinina ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost zoledronski kislini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

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

Subkronična in kronična toksičnost

Zoledronska kislina, dano subkutano, so dobro prenašale podgane, intravensko dano pa psi, in sicer v odmerkih do 0,02 mg/kg na dan v obdobju 4 tednov. Podgane so dobro prenašale tudi do 52-tedensko subkutano dajanje po 0,001 mg/kg/dan, psi pa enako dolgo intravensko dajanje po 0,005 mg/kg enkrat na 2–3 dni.

Najpogostejša ugotovitev v študijah večkratnih odmerkov je bilo zvečanje primarne spongiozne kostne substance v metafazah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih; ta ugotovitev odseva farmakološki antiresorpcijski učinek zdravila.

Varno območje glede na učinke na ledvice je bilo v dolgoročnih študijah večkratnih parenteralnih odmerkov na živalih ozko, vendar pa kumulativne koncentracije brez neželenih učinkov pri enkratnih odmerkih (1,6 mg/kg) in pri do en mesec trajajočih študijah večkratnih odmerkov (0,06–0,6 mg/kg/dan) niso pokazale učinkov na ledvice v odmerkih, enakovrednih ali večjih od največjega priporočenega odmerka za zdravljenje ljudi. Dolgoročno večkratno dajanje zoledronske kisline v odmerkih okrog največjega priporočenega odmerka za zdravljenje ljudi je povzročilo toksične učinke na drugih organih, vključno z gastrointestinalnim traktom, jetri, vranico in pljuči, ter na mestih intravenskega injiciranja.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Zoledronska kislina je bila teratogena pri podganah pri subkutanih odmerkih $\geq 0,2$ mg/kg. Čeprav pri kuncih niso opazili teratogenosti ali toksičnosti za plod, je bila ugotovljena toksičnost za samico mater. Pri najmanjšem odmerku, preskušnem pri podganah (0,01 mg/kg telesne mase), so opazili distocijo.

Mutagenost in kancerogeni potencial

V opravljenih testih mutagenosti zoledronska kislina ni bila mutagena, testiranje kancerogenosti pa ni dalo nikakršnih dokazov o kancerogenem potencialu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
natrijev citrat dihidrat (E331)
brezvodna citronska kislina (E330) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

Koncentrata zdravila Zoledronska kislina Pfizer ne smemo mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata; zdravilo je treba dati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

Študije s steklenicami in tudi z več vrstami infuzijskih vrečk in infuzijskih sistemov, izdelanih iz polivinilklorida, polietilena in polipropilena (tovarniško napolnjenih z 0,9 % m/v raztopino natrijevega klorida ali 5 % m/v raztopino glukoze), niso pokazale nezdružljivosti z zdravilom Zoledronska kislina Pfizer.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po redčenju v 0,9 % raztopini natrijevega klorida ali 5 % raztopini glukoze je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost 14 dni pri temperaturi 5 °C in 30 °C, zaščiteno pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika, vendar čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Raztopino, ki je bila shranjena v hladilniku, je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6. 3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Zoledronska kislina Pfizer 4 mg/5 ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje je na voljo v škatli, ki vsebuje 1 vialo.

Viala: 5-mililitrska plastična viala, izdelana iz brezbarvnega polipropilena, z zamaškom iz halobutilne gume in aluminijasto zaporko s plastičnim zaščitnim pokrovčkom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba 5,0 ml **koncentrata** iz ene viala oziroma ustrezeni volumen odvzetega **koncentrata** redčiti s 100 ml infuzijske raztopine, ki ne vsebuje kalcija (0,9 % m/v raztopina natrijevega klorida ali 5 % m/v raztopina glukoze). Če je raztopina zdravila shranjena v hladilniku, pustite, da se pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

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

Pri pripravljanju infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike. Samo za enkratno uporabo. Za uporabo je primerna samo bistra raztopina brez delcev in brez obarvanja.

Zdravstvenim delavcem svetujemo, da neporabljenega zdravila Zoledronska kislina Pfizer ne izlijejo v gospodinjske odpadke.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-1106/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.06.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.05.2014