

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Taira 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 4 mg zoledronske kisline (brezvodne).

En ml koncentrata vsebuje zoledronsko kislino (v obliki monohidrata), kar ustreza 0,8528 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata), kar ustreza 0,8 mg zoledronske kisline (brezvodne).

Pomožne snovi z znanim učinkom: en ml koncentrata vsebuje 4,8 mg natrijevega citrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina, praktično brez vidnih delcev s pH: 6,0 ~ 6,5 in osmolarnostjo: 240 – 325 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 - *tumour-induced hypercalcaemia*).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Taira smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo 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 prejeti tudi peroralni dodatek 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan.

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

Zdravljenje TIH

Odrasli in starejši bolniki

Priporočeni odmerek za hiperkalcemijo (za albumin korigirane serumske vrednosti kalcija $\geq 12,0$ mg/dl ali 3,0 mmol/l) je enkratni odmerek 4 mg zoledronske kisline.

Okvara ledvic

TIH:

Zdravljenje z zdravilom Taira pri bolnikih s TIH, ki imajo tudi hudo okvaro ledvic, lahko pride v poštev šele po oceni nevarnosti in koristnih učinkov zdravljenja. Bolnike s serumskimi vrednostmi kreatinina > 400 µmol/l ali > 4,5 mg/dl so izključili iz kliničnih študij. Pri bolnikih s TIH, s serumskimi vrednostmi kreatinina < 400 µmol/l ali < 4,5 mg/dl, ni potrebno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

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

Pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Taira pri bolnikih z multiplim mielomom ali metastatičnimi kostnimi lezijami zaradi čvrstih tumorjev je treba določiti serumske vrednosti kreatinina in očistek kreatinina (CLcr). CLcr se izračuna iz serumske vrednosti kreatinina s Cockcroft-Gaultovo formulo. Zdravila Taira 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 serumskimi vrednostmi kreatinina > 265 µmol/l ali > 3,0 mg/dl so bili iz kliničnih preskušanj z zdravilom Taira izključeni.

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

Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek zdravila Taira*
> 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 okvarami ledvic dosegli iste AUC, kot jih vidimo pri bolnikih z očistkom kreatinina 75 ml/min.

Po uvedbi terapije je treba izmeriti serumske vrednosti kreatinina pred vsakim odmerkom zdravila Taira, zdravljenje pa je treba prekiniti, če se je ledvična funkcija poslabšala. V kliničnih preskušanjih so opredelili ledvično poslabšanje takole:

- pri bolnikih z normalnimi izhodiščnimi serumskimi vrednostmi kreatinina (< 1,4 mg/dl ali < 124 µmol/l), zvišanje za 0,5 mg/dl ali 44 µmol/l;
- pri bolnikih s patološkimi izhodiščnimi vrednostmi kreatinina (> 1,4 mg/dl ali > 124 µmol/l), zvišanje za 1,0 mg/dl ali 88 µmol/l.

V kliničnih študijah so nadaljevali z zdravljenjem z zoledronsko kislino šele, ko se je koncentracija kreatinina vrnila na raven, ne za več kot 10 % višjo od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Taira je treba spet začeti z enakim odmerkom, kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Taira 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, nadalje razredčeno v 100 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dajati v obliki ene same intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut.

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočeni manjši odmerki zdravila Taira (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 6.3).

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Taira

Odvzemite ustrezeni volumen potrebnega koncentrata, kot sledi:

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

Odvzeto količino koncentrata morate dodatno razredčiti v 100 ml sterilne 0,9 % m/v (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida ali 5 % m/v (50 mg/ml) raztopine glukoze. Odmerek morate dati v obliki ene same intravenske infuzije v času, ki ne sme biti krajši od 15 minut.

Koncentrata zdravila Taira ne smete mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, kot je raztopina Ringerjevega laktata, in jo je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, na druge difosfonate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pred uporabo zdravila Taira moramo bolnike oceniti, da zagotovimo, da so ustrezno hidrirani.

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

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

Zdravilo Taira vsebuje isto zdravilno učinkovino (zoledronsko kislino) kot zdravilo Aclasta. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Taira, ne smejo sočasno prejemati še zdravila Aclasta 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 Taira odtehta možno tveganje.

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

Kot druge difosfonate, tudi zoledronsko kislino povezujejo s poročili o disfunkciji ledvic. Med dejavniki, ki utegnejo zvečati možnost poslabšanja ledvične funkcije so dehidracija, že obstoječa okvara ledvic, več ciklov zdravljenja z zdravilom Taira in drugimi difosfonati, pa tudi uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Čeprav se nevarnost zmanjša, če 4-miligramski odmerek zoledronske kisline dajemo tekom 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 kisline. Čeprav redkeje, se zvišanje serumskih vrednosti kreatinina pojavlja tudi pri nekaterih bolnikih, ki kronično prejemajo zdravilo Taira v priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov.

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

Glede na možni vpliv difosfonatov, vključno z zoledronsko kislino, na delovanje ledvic ob pomanjkanju kliničnih podatkov o varnosti pri bolnikih s hudo izhodiščno okvaro ledvic (v kliničnih preskušanjih opredeljeno s serumskimi vrednostmi kreatinina $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ali $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ za bolnike s TIH oziroma s serumskimi vrednostmi kreatinina $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ali $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ za bolnike z rakom in zasevki v kosteh) in glede na samo maloštevilne farmakokinetične podatke pri bolnikih s hudo izhodiščno okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$), uporabe zdravila Taira pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ne priporočamo.

Insuficienca jeter

Ker so za bolnike s hudo insuficienco jeter na voljo le maloštevilni klinični podatki, za to skupino bolnikov ne moremo dati specifičnih priporočil.

Osteonekroza čeljustnic

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

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja (npr. rak, kemoterapija, kortikosteroidi, slaba ustna higiena) je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati razmisliti o zobozdravniškem pregledu z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

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

Mišično- skeletne bolečine

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

Atipičen zlom stegenice

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

difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

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

Zdravilo Taira vsebuje natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Kadar difosfonate dajemo sočasno z aminoglikozidi, je priporočljiva previdnost, ker utegneta imeti obe učinkovini aditiven učinek, kar bi imelo za posledico nižje serumske ravni kalcija za dalj časa, kot je potrebno.

Kadar zdravilo Taira dajemo z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost. Pozorni moramo biti tudi na možnost, da bi se med zdravljenjem razvila hipomagneziemija.

Pri bolnikih z multiplim mielomom se utegne zvečati tveganje za disfunkcijo ledvic, kadar zdravilo Taira uporabljamo v kombinaciji s talidomidom.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zdravilo Taira in antiangiogena zdravila, so poročali o osteonekrozi čeljustnic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko. Pri doječih ženskah je uporaba zdravila Taira 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 presnove kalcija v kosteh, ki je v obdobju okrog poroda povzročalo hipokalcemijo (kar je značilno za celotno skupino difosfonatov), distocijo in predčasno prekinitve 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 sta vrtoglavost in somnolenca, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zato je ob uporabi zdravila Taira potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Pogosto so poročali o reakciji akutne faze, do katere pride v prvih treh dneh po uporabi zoledronske kisline, simptomi pa vključujejo bolečine v kosteh, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, artralgijsko, mialgijsko in okorelost. Navedeni simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pri uporabi zoledronske kisline za odobrene indikacije so ugotovili naslednja pomembna tveganja: okvarjeno delovanje ledvic, osteonekrozo čeljustnic, reakcijo akutne faze, hipokalcemijo, očesne neželene dogodke, atrijsko fibrilacijo, anafilaksijo. Pogostnosti vsakega od navedenih ugotovljenih tveganj so prikazane v preglednici 1.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, navedeni v preglednici 1, so zbrani iz kliničnih študij in iz poročanj v obdobju po prihodu zdravila na trg, ki so sledili pretežno kroničnemu zdravljenju z zoledronsko kislino:

Preglednica 1

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

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i> pogosti: občasni: redki:	anemija trombocitopenija, levkopenija pancitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i> občasni: redki:	preobčutljivostna reakcija angionevrotični edem
<i>Psihiatrične motnje</i> občasni: redki:	anksioznost, motnje spanja zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i> pogosti: občasni:	glavobol vrtoglavost, parestezija, motnje v okušanju, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca
<i>Očesne bolezni</i> pogosti: občasni: zelo redki:	konjunktivitis zamegljen vid, skleritis in orbitalno vnetje uveitis, episkleritis
<i>Srčne bolezni</i> občasni: redki:	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulacijski kolaps bradikardija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> občasni:	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija

Bolezni prebavil	
pogosti:	navzea, bruhanje, anoreksija
občasni:	driska, zapeka, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
Bolezni kože in podkožja	
občasni:	srbenje, izpuščaj (z eritematoznim in makularnim izpuščajem vred), povečano potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti:	bolečine v kosteh, mialgija, artralgiya, bolečine po celem telesu
občasni:	mišični krči, osteonekroza čeljustnic*
Bolezni sečil	
pogosti:	okvara ledvic
občasni:	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podoben sindrom (z utrujenostjo, okorelostjo, občutkom slabosti in napadi rdečice)
občasni:	astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključujoč bolečino, iritacijo, otekanje, zatrdlino), bolečina v prsnem košu, zvečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
Preiskave	
zelo pogosti:	hipofosfatemija
pogosti:	zvišanje vrednosti kreatinina in sečnine v krvi, hipokalcemija
občasni:	hipomagneziemija, hipokaliemija
redki:	hiperkaliemija, hipernatriemija
* na podlagi kliničnih preskušanj s predpostavljeno možnostjo primerov osteonekroze čeljustnic; ker na navedena poročila vplivajo moteči dejavniki, ni mogoče zanesljivo ugotoviti njihove vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu.	

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara ledvične funkcije

Zoledronsko kislino povezujejo s poročili o disfunkciji ledvic. V združeni analizi podatkov o varnosti zdravila iz registracijskih preskušanj zoledronske kisline pri preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti, so bile pogostnosti neželenih dogodkov povezanih z 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, kot tudi sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil ali čas infundiranja, ki je krajši od priporočenega. Poslabšanje delovanja ledvic, napredovanje do odpovedi ledvic in dialize so opisovali pri bolnikih po začetnem oziroma enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza čeljustnic

Predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je zdravilo Taira, so poročali o primerih osteonekroze (predvsem čeljustnic). Izmed teh bolnikov so številni imeli znake lokalne infekcije, vključno z osteomielitisom, večina poročil pa se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali drugih zobozdravniških operativnih posegih. Za osteonekrozo čeljustnic je več dokumentiranih dejavnikov tveganja, med drugim diagnoza raka, sočasno zdravljenje (npr. kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi) in druga sočasna bolezenska stanja (npr. anemija,

koagulopatije, infekcije, predobstoječe ustne bolezni). Čeprav vzročna povezava ni bila dokazana, je priporočeno, da se bolniki izogibajo zobozdravstvenim operacijam, ker utegne biti okrevanje dolgotrajnejše (glejte poglavje 4.4).

Atrijska fibrilacija

V enem 3-letnem randomiziranem dvojno slepem kontroliranem preskušanju, v katerem so vrednotili učinkovitost in varnost zoledronske kisline pri zdravljenju osteoporoze v pomenopavzi (PMO - *postmenopausal osteoporosis*), in sicer v odmerku 5 mg enkrat na leto v primerjavi s placebom, je bila skupna pojavnost atrijske fibrilacije pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnic). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 1,3 % (pri 51 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 0,6 % (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesja, ki so ga opažali v tem preskušanju, niso opažali v drugih preskušanjih z zoledronsko kislino, vključno s preskušnji z zoledronsko kislino v odmerku 4 mg vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem, na katerem temelji zvišana pojavnost atrijske fibrilacije v tem edinem kliničnem preskušanju, ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila zajema sklop simptomov, ki vključujejo zvišano telesno temperaturo, mialgijo, glavobol, bolečine v okončinah, navzeo, bruhanje, diarejo in artralgijo. Do navedenih simptomov pride v ≤ 3 dneh po infuziji zoledronske kisline. Omenjeno reakcijo opisujejo tudi z izrazoma "gripi podobni simptomi" in "simptomi po odmerjanju".

Atipičen zlom stegenice

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zoledronske kisline so maloštevilne. Poročali so o dajanju odmerkov zoledronske kisline do 48 mg po pomoti. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih (glejte poglavje 4.2), je treba skrbno spremljati, saj so opažali okvaro ledvične funkcije (vključno z odpovedjo ledvic) in nenormalne vrednosti elektrolitov v serumu (vključno z vrednostmi kalcija, fosforja in magnezija). V primeru hipokalcemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata v skladu s klinično indikacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

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

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

V prvi randomizirani, dvojno slepi študiji, primerjani s placebom, so primerjali zoledronsko kislino v odmerku 4 mg s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs - *skeletal related events*) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina v odmerku 4 mg je značilno (signifikantno) zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli vsaj po en z okostjem povezan dogodek (SRE), odložila mediani čas nastopa prvega z okostjem povezanega dogodka (SRE) za > 5 mesecev in zmanjšala letno incidenco dogodkov na bolnika – stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 36 % zmanjšano tveganje za razvoj z okostjem povezanih dogodkov (SREs) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so dobivali zoledronsko kislino v odmerku 4 mg, so poročali o manjšem porastu bolečin kot tisti, ki so dobivali placebo, ta razlika pa je dosegla statistično značilnost v 3., 9., 21. in 24. mesecu. Manj bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino v odmerku 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 bolniki s čvrstimi tumorji, razen bolnikov z rakom dojke in prostate, je zoledronska kislina v odmerku 4 mg pomembno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli z okostjem povezani dogodek (SRE), podaljšala mediani čas do prvega z okostjem povezanega dogodka (SRE) za > 2 meseca in zmanjšala stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 30,7 % zmanjšano tveganje za razvoj z okostjem povezanih dogodkov (SREs) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino v odmerku 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 SREs (%)	38	49	17	25	26	33
vrednost p	0,028		0,052		0,119	
mediani čas do SRE (dnevi)	488	321	NR	NR	NR	640
vrednost p	0,009		0,020		0,055	
stopnja obolevnosti skeleta	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
vrednost p	0,005		0,023		0,060	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,002		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR (*Not Reached*): ni bil dosežen;

NA (*Not Applicable*): ne velja za ta primer.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti (bolniki s čvrstimi tumorji, razen bolnikov z rakom 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 SREs (%)	39	48	16	22	29	34
vrednost p	0,039		0,064		0,173	
mediani čas do SRE (dnevi)	236	155	NR	NR	424	307
vrednost p	0,009		0,020		0,079	
stopnja obolevnosti skeleta	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
vrednost p	0,012		0,066		0,099	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,003		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR: ni bil dosežen;

NA: ne velja za ta primer.

V tretjem randomiziranem, dvojno slepem preskušanju faze III so pri bolnicah/bolnikih z multiplim mielomom ali rakom dojke z vsaj po eno lezijo v kosteh primerjali zoledronsko kislino v odmerku 4 mg in 90 mg pamidronata, dana vsake 3 do 4 tedne. Rezultati so dokazali, da je zoledronska kislina v odmerku 4 mg pokazala učinkovitost za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs), ki je bila primerljiva z učinkovitostjo 90 mg pamidronata. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala pomembno zmanjšanje tveganja za 16 % pri bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino v odmerku 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	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo
N	561	555	561	555	561	555
delež bolnikov s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
vrednost p	0,198		0,653		0,037	
mediani čas 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;

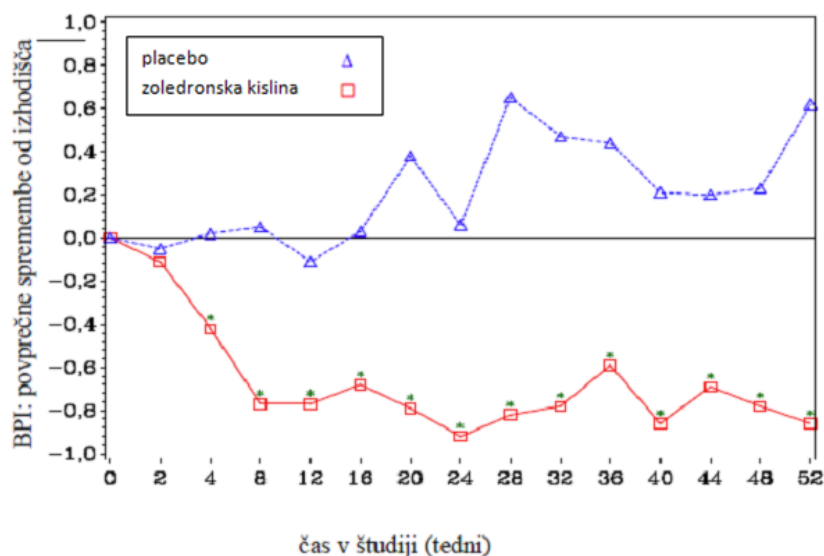
NA: ne velja za ta primer.

Zoledronska kislino v odmerku 4 mg so proučevali tudi v dvojno slepem, randomiziranem, s placebom primerjanem preskušanju pri 228 bolnicah z dokazanimi kostnimi zasevki zaradi raka dojke, da bi ocenili učinek 4 mg zoledronske kisline na razmerje pogostnosti z okostjem povezanih dogodkov (SRE), izračunano iz celotnega števila SRE dogodkov (brez hiperkalcemije; prilagojenega na predhodne zlome), deljenega s celotnim obdobjem tveganja. Bolnice so v obdobju enega leta prejemale bodisi 4 mg zoledronske kisline bodisi placebo vsake štiri tedne. V obe skupini, zdravljeni bodisi z zoledronska kislino bodisi s placebom, so bile bolnice razporejene enakomerno.

Pogostnost SRE (dogodki/osebe-leta) 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 primerjavi s skupino s placebom, kjer je bil 49,6 % (p=0,003). V skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, mediani čas do pojava prvega SRE ob koncu študije še ni bil dosežen, bil je signifikantno podaljšan v primerjavi s placebom (p=0,007). Pri analizi večkratnih dogodkov se je pokazalo, da je zoledronska kislina v odmerku 4 mg zmanjšala tveganje za SRE za 41 % (razmerje tveganj = 0,59, p=0,019) v primerjavi s placebom.

V skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, so opazili statistično značilno izboljšanje na bolečinskih lestvicah (uporabili so lestvico *Brief Pain Inventory*, BPI) po 4 tednih in ob vseh nadaljnjih terminih primerjave s placebom v študiji (slika 1). Z zoledronska kislino so bile vrednosti na bolečinski lestvici ves čas pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečine pa je spremljal trend zmanjševanja na lestvici analgezije.

Slika 1. Povprečne spremembe od izhodišča na BPI lestvici, označene so statistično značilne vrednosti p (*p<0,05) za primerjavo med obema vrstama zdravljenja (4 mg zoledronske kisline v primerjavi s placebom)



Rezultati kliničnih preskušanj v zdravljenju TIH

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

Za oceno učinkov 4 mg zoledronske kisline v primerjavi s pamidronatom v odmerku 90 mg so v vnaprej načrtovani analizi združili rezultate dveh ključnih multicentričnih študij pri bolnikih s TIH. Korigirane serumske vrednosti kalcija so se hitreje normalizirale 4. dne (8 mg zoledronske kisline) in 7. dne (4 mg in 8 mg zoledronske kisline). Ugotovili so naslednje stopnje odzivnosti:

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

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

*vrednosti p v primerjavi s pamidronatom

Mediani čas do normalne vrednosti kalcija je bil 4 dni. Mediani čas do ponovnega pojava bolezni (ponovno zvišanje za albumin korigiranih serumskih vrednosti kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) je bil pri bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino, 30 do 40 dni, pri tistih, ki so bili zdravljeni s pamidronatom v odmerku 90 mg, pa 17 dni (vrednosti p: 0,001 za 4 mg in 0,007 za 8 mg zoledronske kisline). Med obema odmerkoma zoledronske kisline ni bilo statistično značilnih razlik.

V kliničnih preskušanjih je bilo 69 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovno pojavila ali so bili odporni proti začetnemu zdravljenju (zoledronska kislina v odmerku 4 mg, 8 mg ali pamidronat v odmerku 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 (THH) je bil celotni varnostni profil v vseh treh zdravljenih skupinah (zoledronska kislina v odmerku 4 mg in 8 mg in pamidronat v odmerku 90 mg) podoben glede na vrste in izraženost.

Pediatrična populacija

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

Delovanje intravensko dane zoledronske kisline pri zdravljenju pediatričnih bolnikov (starih od 1 leta do 17 let) s hudo obliko osteogenesis imperfecta (tipov I, III in IV) so primerjali z intravensko danim pamidronatom v eni mednarodni, multicentrični, randomizirani, odprti študiji s 74 oziroma 76 bolniki v vsaki od zdravljenih skupin. Obdobje zdravljenja v študiji je trajalo 12 mesecev, pred tem so imeli bolniki 4- do 9-tedensko obdobje presejanja (*screening*), v katerem so bolniki vsaj 2 tedna jemali vitamin D in nadomestke z elementarnim kalcijem. V kliničnem programu so bolniki v starosti od 1 leta do < 3 leta prejeli 0,025 mg/kg zoledronske kisline (do največ 0,35 mg v enkratnem odmerku) vsake 3 mesece, bolniki v starosti od 3 do 17 let pa so prejeli 0,05 mg/kg zoledronske kisline (do največ 0,83 mg v enkratnem odmerku) vsake 3 mesece. Pri otrocih, ki so zaključili enoletno zdravljenje z bodisi zoledronsko kislino ali s pamidronatom v osnovni študiji, so izvedli še podaljšanje študije, da bi dolgoročno preverili splošno varnost in varnost za ledvice pri odmerjanju zoledronske kisline enkrat ali dvakrat na leto v 12-mesečnem obdobju podaljšanja zdravljenja. Primarni končni cilj opazovanja v študiji je bila odstotna sprememba mineralne gostote kosti ledvenega dela hrbtenice po 12 mesecih zdravljenja. Ocenjeni učinki zdravljenja na mineralno gostoto kosti so bili podobni pri obeh učinkovinah, vendar zasnova preskušanja ni bila dovolj robustna, da bi lahko potrdili ne-inferiorno učinkovitost zoledronske kisline. V študiji namreč niso mogli jasno potrditi učinkovitosti na pogostnost zlomov ali na bolečino. O zlomih dolgih kosti spodnjih okončin so pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta, ki so prejeli zoledronsko kislino, poročali v približno 24 % (zlom stegenice) in v 14 % (zlom golenice) v primerjavi z enakovrednimi bolniki, ki so prejeli pamidronat, pri katerih so o zlomu stegenice poročali v 12 %, o zlomu golenice pa v 5 %. Do teh neželenih dogodkov je pri bolnikih prihajalo neodvisno od vrste bolezni oziroma od vzročne povezanosti z zdravilom. Pogostnost vseh zlomov skupaj je bila pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, primerljiva s pogostnostjo vseh zlomov pri bolnikih, ki so prejeli pamidronat: 43 % (32/74) v primerjavi z 41 % (31/76). Tveganje za zlom je težko pojasniti, saj na to vpliva dejstvo, da so zlomi pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta pogosti že zaradi napredovanja osnovne bolezni.

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

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

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

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

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

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zoledronsko kislino za vse 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 uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Po začetku infundiranja zoledronske kisline so se plazemske koncentracije zoledronske kisline hitro zvišale, dosegle ob koncu obdobja infundiranja vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na < 10 % najvišje koncentracije po 4 urah in na < 1 % najvišje koncentracije po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno obdobje zelo nizkih koncentracij, ki pred drugo infuzijo zoledronske kisline na 28. dan niso presegle 0,1 % maksimalne koncentracije.

Intravensko dana zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa s trifaznim procesom: hitro dvofazno izginotje iz sistemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ure in $t_{1/2\beta}$ 1,87 ure, ki mu sledi dolga faza izločanja s končnim razpolovnim časom izločanja $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po večkratnih odmerkih, danih vsakih 28 dni, se zoledronska kislina ni kopičila v plazmi. Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se izloči v urin 39 ± 16 % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se odstranjuje iz telesa skozi ledvice. Skupni telesni očistek

je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa in telesna masa. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30 % znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infundiranja, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa.

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

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

Ledvični očistek zoledronske kisline je bil postavljen v soodnosnost z očiščkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal 75 ± 33 % očiščka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje 84 ± 29 ml/min (razpon od 22 do 143 ml/min). Analize populacij so pokazale, da bi bil pri bolniku z očiščkom kreatinina 20 ml/min (huda okvara ledvic) ali 50 ml/min (zmerna okvara) ustrezni napovedani očistek zoledronske kisline 37 % oziroma 72 % tistega 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 maloštevilni farmakokinetični podatki.

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

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

Majhno število podatkov o farmakokinetiki pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta kaže, da so farmakokinetične lastnosti zoledronske kisline pri otrocih v starosti od 3 do 17 let podobne tistim pri odraslih pri enakovredni ravni odmerjanja v mg/kg. Kaže, da starost, telesna masa, spol in očistek kreatinina ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost zoledronski kislini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

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

Subkronična in kronična toksičnost

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

Najpogostejša ugotovitev v študijah ponavljajočih se 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 ponavljajočih se parenteralnih odmerkov na živalih ozko, vendar kumulativne koncentracije brez neželenih učinkov (NOAEL - *no adverse event levels*) pri enkratnih odmerkih (1,6 mg/kg) in pri do en mesec trajajočih študijah večkratnih odmerkov (0,06–0,6 mg/kg/dan) niso kazale na učinke na ledvice v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu nameravanemu človeškemu terapevtskemu odmerku ali ki so le-tega presegali. Dolgoročneje ponavljajoče se dajanje v odmerkih okrog največjega nameravanega humanega terapevtskega odmerka zoledronske kisline je povzročilo toksične učinke v drugih organih z gastrointestinalnim traktom, jetri, vranico in pljuči vred, in 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 kuncu niso opazili teratogenosti ali fetotoksičnosti, je bila ugotovljena toksičnost za mater. Pri najmanjšem odmerku, preskušenem 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
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da se izognete možnim nezdružljivostim, razredčite koncentrat zdravila Taira z 0,9 % m/v (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida ali 5 % m/v (50 mg/ml) raztopino glukoze.

Koncentrata zdravila Taira ne smete mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, kot je raztopina Ringerjevega laktata, in jo je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Raztopina zoledronske kisline je stabilna 24 ur pri temperaturi $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ po nadaljnjem redčenju v 100 ml 0,9 % m/v (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida ali 5 % m/v (50 mg/ml) raztopine glukoze. Z mikrobiološkega stališča je treba po sterilnem redčenju raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika. Celotni čas med redčenjem, shranjevanjem v hladilniku pri temperaturi $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ in koncem apliciranja ne sme presegati 24 ur. Če je bila raztopina shranjena v hladilniku, moramo pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja raztopine za infundiranje po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Taira 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v pakiranjih, ki vsebuje 1, 4 ali 10 vial.

Plastična viala: 6-mililitrska viala, brezbarvna plastika (cikloolefinski kopolimer), zaprta s sivim gumijastim zamaškom in zapečaten z aluminijasto zaporko s plastičnim sivim zaščitnim pokrovčkom.

Steklena viala: 6-mililitrska viala, steklo tipa I, zaprta s sivim gumijastim zamaškom in zapečaten z aluminijasto zaporko s plastičnim sivim zaščitnim pokrovčkom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Nadaljnje informacije o ravnanju z zdravilom Taira, 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 nespremenjene barve.

Zdravstvenim delavcem svetujemo, da neporabljenega zdravila Taira ne izlijejo v gospodinjske odplake.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HEATON a.s.
Na Pankraci 14, 140 00 Praha 4
Češka

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

5363-I-499/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22.04.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.08.2012