

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Sandoz 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 0,8 mg zoledronske kisline.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 0,245 mmol natrija (5,63 mg) na 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

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 napreduvalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti.

- Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH- "*tumour-induced hypercalcaemia*") pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Sandoz, je treba izročiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Odmerjanje

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

Odrasli in starejši bolniki

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

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

Okvara ledvic

TIH

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

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

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

Za bolnike z metastazami v kosteh, ki imajo pred začetkom zdravljenja blago do zmerno okvaro ledvic, ki je za to skupino bolnikov opredeljena kot CLcr 30–60 ml/min, so priporočljivi naslednji odmerki zdravila Zoledronska kislina Sandoz (glejte tudi poglavje 4.4):

Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek zdravila Zoledronska kislina Sandoz*
---	---

> 60	4,0 mg zoledronske kisline
50-60	3,5 mg* zoledronske kisline
40-49	3,3 mg* zoledronske kisline
30-39	3,0 mg* zoledronske kisline

* Odmerki so izračunani ob predpostavki, da je ciljna AUC 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Pričakovati je mogoče, da ti manjši odmerki pri bolnikih z okvaro ledvic dosežejo enake AUC, kot so pri bolnikih z očistkom kreatinina 75 ml/min.

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

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

V kliničnih študijah so zdravljenje z zoledronsko kislino nadaljevali šele, ko se je raven kreatinina vrnila na raven znotraj 10 % od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Sandoz 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 od 1 do 17 let, nista bili ugotovljeni. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar ni mogoče oblikovati priporočil glede odmerjanja.

Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Zoledronska kislina Sandoz 4 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, nadaljnje razredčeno v 100 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dati v enkratni intravenski infuziji v času, ki ne sme biti krajši od 15 minut.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je priporočena uporaba zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Sandoz 4 mg koncentrat za raztopino za infundiranje (glejte razdelek "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 4.4).

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Sandoz

Odvzemite ustrezno količino potrebnega koncentrata:

- 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 informacije o rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.6. Odvzeto količino koncentrata je treba nadaljnje razredčiti v 100 ml sterilne 0,9-odstotne m/v raztopine natrijevega klorida ali 5-odstotne m/v raztopine glukoze. Odmerek je treba dati v enkratni intravenski infuziji v času, ki ne sme biti krajši od 15 minut.

Zdravila Zoledronska kislina Sandoz koncentrat se ne sme mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, npr. z raztopino Ringerjevega laktata, in ga je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

Pred uporabo zdravila Zoledronska kislina Sandoz in po njej morajo biti bolniki dobro hidrirani.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na 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 Zoledronska kislina Sandoz je treba bolnike pregledati in tako preveriti, da so ustrezno hidrirani.

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

Po začetku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Sandoz je treba skrbno spremljati standardne presnovne parametre, povezane s hiperkalcemijo, npr. serumsko raven kalcija, fosfata in magnezija. Če se pojavi hipokalcemija, hipofosfatemija ali hipomagneziemija, je lahko potrebno kratkotrajno zdravljenje z dodajanjem. Bolniki z nezdravljeno hiperkalcemijo imajo na splošno določeno mero okvare ledvic, zato jim je treba natančno spremljati delovanje ledvic.

Za zdravljenje osteoporoze in Pagetove bolezni kosti so na voljo druga zdravila, ki kot učinkovino vsebujejo zoledronsko kislino. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Sandoz, sočasno ne smejo prejemati drugih zdravil, ki vsebujejo zoledronsko kislino ali drugo difosfonatno učinkovino, saj kombinacije navedenih učinkov zdravil niso znane.

Insuficienca ledvic

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

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

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

priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov se lahko zviša kreatinin v serumu, vendar se to zgodi redkeje.

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

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

Insuficienca jeter

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

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic (ONJ - "osteonecrosis of the jaw") so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Zoledronska kislina Sandoz v kliničnih preskušanjih ali so se z njim zdravili po začetku trženja zdravila.

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

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

- potentnost difosfonatov (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek difosfonata;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kemoterapija, zaviralci angiogeneze (glejte poglavje 4.5), zdravljenje z obsevanjem vratu in glave, kortikosteroidi;
- zobozdravstvene bolezni v anamnezi, slaba ustna higiena, peridontalna bolezen, invazivni zobozdravstveni postopki (npr. puljenje zoba) in slabo prilagajanje protez.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Sandoz skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine, otekline ali neceljenje ran ali vnetje, pa naj takoj obvestijo zdravnika.

Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri izvajanju invazivnih zobozdravstvenih posegov, povsem pa se jim je treba izogibati v času blizu termina odmerjanja zoledronske kisline. Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljustnic, utegne stomatološka operacija stanje poslabšati. Glede bolnikov, pri katerih so potrebni zobozdravstveni postopki, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitev difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic.

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

Osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah

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

Poročali so tudi o posameznih primerih osteonekroze na drugih lokacijah, vključno s kolkom in stegenico. O teh primerih so poročali predvsem pri odraslih bolnikih z rakom, ki so se zdravili z zdravilom Zoledronska kislina Sandoz.

Mišično-skeletne bolečine

V izkušnjah v obdobju trženja so bile pri bolnikih, ki so prejeli zoledronske kislino, opisane hude bolečine v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so bolnike v nekaterih primerih povsem onesposobile. Vendar so bili takšni primeri redki. Simptomi so se pojavili v času od enega dneva do več mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnikov so simptomi po prenehanju zdravljenja minili. Pri nekaterih od teh bolnikov so se simptomi ponovili ob ponovni uporabi zdravila Zoledronska kislina Sandoz ali drugega difosfonata.

Netipični zlomi stegenice

Med zdravljenjem z difosfonati so bili opisani atipični subtrohanterni in diafizni zlomi stegenice, predvsem pri bolnikih, ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje za osteoporozo. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavijo kjerkoli na stegenici, od tik pod malim trohantrrom do tik nad suprakondilarno razširitvijo. Ti zlomi se pojavijo po minimalni poškodbi ali povsem brez nje. Nekateri bolniki imajo bolečine v stegnu ali dimljah, pogosto hkrati z znaki stresnega zloma na slikah, že več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski. Zato je treba bolnikom, ki prejemajo difosfonate in imajo zlom debla stegenice, pregledati tudi drugo stegenico. Opisano je tudi slabo celjenje teh zlomov. Pri bolnikih s sumom na atipičen zlom stegenice je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z

difosfonatom dokler ni opravljena ocena bolnikovega stanja; pri tem je treba upoštevati individualno oceno koristi in tveganja. Med zdravljenjem z difosfonatom je treba bolnikom naročiti, naj povedo za vsako bolečino v stegnu, kolku ali dimljah, bolnike, ki imajo takšne simptome, pa je treba oceniti glede nepopolnega zloma stegenice.

Hipokalciemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Zoledronska kislina Sandoz, so poročali o hipokalciemiji. Poročali so o razvoju aritmij in nevroloških neželenih učinkov (vključno s konvulzijami, hipestezijo in tetanijo), do katerih je prišlo zaradi hude hipokalciemije. Poročali so tudi o primerih hude hipokalciemije, zaradi katere je bilo treba bolnika hospitalizirati. Hipokalciemija je v nekaterih primerih lahko življenjsko ogrožajoča (glejte poglavje 4.8). Pri dajanju zdravila Zoledronska kislina Sandoz skupaj z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipokalciemijo, je potrebna previdnost, saj lahko delujejo sinergistično in povzročijo hudo hipokalciemijo (glejte poglavje 4.5). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Sandoz je treba izmeriti vrednost kalcija v serumu in odpraviti morebitno hipokalciemijo. Bolniki morajo prejemati zadostno količino kalcija in vitamina D.

Pomožne snovi z znanim učinkom

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah so zoledronsko kislino dajali sočasno s pogosto uporabljanimi zdravili proti raku, diuretiki, antibiotiki in analgetiki, ne da bi prišlo do klinično očitnega medsebojnega delovanja. Zoledronska kislina ne kaže znatne vezave na plazemske beljakovine in *in vitro* ne zavira humanih encimov P450 (glejte poglavje 5.2), a formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

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

Kadar dajemo zoledronsko kislino 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 zoledronsko kislino uporabljamo v kombinaciji s talidomidom.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije razmnoževanja na živalih z zoledronsko kislino so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Zoledronska kislina Sandoz se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem ne zanosijo.

Dojenje

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

Plodnost

Možne neželene učinke zoledronske kisline na plodnost staršev in prve generacije F1 potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega farmakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja mobilizacije kalcija v kosteh; to je povzročilo peripartalno hipokalcemijo, (kar je značilno za celotno skupino difosfonatov), distocijo in predčasno prekinitvev 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, npr. omotica in somnolenca, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zato je med uporabo zdravila Zoledronska kislina Sandoz potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

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

Pomembna ugotovljena tveganja med uporabo zoledronske kisline pri odobrenih indikacijah so: moteno delovanje ledvic, osteonekroza čeljustnic, reakcija akutne faze, hipokalcemija, atrijska fibrilacija, anafilaksa, intersticijska bolezen pljuč. Pogostnosti vsakega od navedenih ugotovljenih tveganj so prikazane v Preglednici 1.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

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

Preglednica 1

Neželeni učinki so razvrščeni po oznakah pogostnosti, najpogostejši najprej, upošteva se naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>
--

Pogosti:	anemija
Občasni:	trombocitopenija, levkopenija
Redki:	pancitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni:	preobčutljivostna reakcija
Redki:	angionevrotični edem
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Občasni:	anksioznost, motnja spanja
Redki:	zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti:	glavobol
Občasni:	omotica, parestezije, disgevizija, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca
Zelo redki:	konvulzije, hipestezija in tetanija (zaradi hipokalciemije)
<i>Očesne bolezni</i>	
Pogosti:	konjunktivitis
Občasni:	zamegljen vid, skleritis in orbitalno vnetje
Redki:	uveitis
Zelo redki:	episkleritis
<i>Srčne bolezni</i>	
Občasni:	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali kolaps obtočil
Redki:	bradikardija, aritmija srca (zaradi hipokalciemije)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Občasni:	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija
Redki:	intersticijska pljučna bolezen
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti:	navzea, bruhanje, zmanjšan apetit
Občasni:	driska, zaprtost bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Občasni:	srbenje, izpuščaj (vključno z eritematoznim in makularnim izpuščajem)močnejše znojenje
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Pogosti:	bolečine v kosteh, mialgija, artralgiya, generalizirana bolečina,
Občasni:	mišični spazmi, osteonekroza čeljustnic
Zelo redki:	osteonekroza zunanlega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov) in

		osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah, vključno s stegenico in kolkom
<i>Bolezni sečil</i>	Pogosti:	okvara ledvic
	Občasni:	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
	Redki:	pridobljen Fanconijev sindrom
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi (vključno z utrujenostjo, okorelostjo, splošnim slabim počutjem in zardevanjem)
	Občasni:	astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, draženjem, oteklostjo, zatrdlino), bolečina v prsih, povečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
	Redki:	artritis in otekanje sklepov kot simptom reakcije akutne faze
<i>Preiskave</i>	Zelo pogosti:	hipofosfatemija
	Pogosti:	zvišanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalciemija
	Občasni:	hipomagneziemija, hipokaliemija
	Redki:	hiperkaliemija, hipernatremija

Opis izbranih neželenih učinkov

Moteno delovanje ledvic

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

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je zdravilo Zoledronska kislina Sandoz (glejte poglavje 4.4). Izmed teh bolnikov so številni prejeli tudi kemoterapijo in kortikosteroide in imeli znake lokalne

infekcije, vključno z osteomielitisom. Večina poročil se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali drugih zobozdravniških operativnih posegih.

Atrijska fibrilacija

V 3-letnem randomiziranem dvojno slepem nadzorovanem preskušanju so ocenjevali učinkovitost in varnost zoledronske kisline v odmerku 5 mg, danem enkrat na leto v primerjavi s placebom pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze (PMO-»*postmenopausal osteoporosis*«). V tem preskušanju je bila skupna pojavnost atrijske fibrilacije 2,5 % (pri 96 od 3862 bolnic) med bolnicami, ki so prejemale zoledronsko kislino in 1,9 % (pri 75 od 3852 bolnic) med bolnicami, ki so prejemale placebo. 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 3862 bolnic) in pri bolnicah, ki so prejemale placebo 0,6 % (pri 22 od 3852 bolnic). Neravnovesja, opaženega v tem preskušanju, niso opažali v drugih preskušanjih z zoledronsko kislino, vključno s preskušnji 4 mg zoledronske kisline vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem večje pojavnosti atrijske fibrilacije v tem edinem kliničnem preskušanju ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila obsega sklop simptomov, med katerimi so zvišana telesna temperatura, mialgija, glavobol, bolečine v okončinah, navzea, bruhanje, driska, artralgijska in artritis s posledičnim otekanjem sklepov. Ti simptomi se pojavijo ≤ 3 dni po infundiranju zdravila Zoledronska kislina Sandoz; reakcijo imenujejo tudi "gripi podobni" simptomi ali "poodmerni" simptom.

Atipični zlomi stegenice

V izkušnjah v obdobju trženja so bili opisani naslednji (po pogostnosti redki) neželeni učinki: 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 kliničnih preskušanj in primerov, ki so jih opažali po prihodu zdravila na trg, je na voljo dovolj dokazov, ki povezujejo zdravljenje z zoledronsko 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, hipestezijsko 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 katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,

Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco,
Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana;

Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510,

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj z akutnim prevelikim odmerjanjem zoledronske kisline je malo. Opisana je uporaba odmerkov do 48 mg zoledronske kisline po pomoti. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih (glejte poglavje 4.2), je treba natančno spremljati, ker so pri takšnih bolnikih opazili moteno delovanje ledvic (vključno z odpovedjo ledvic) in neravnovesje elektrolitov v serumu (vključno s kalcijem, fosforjem in magnezijem). V primeru hipokalcemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata, v skladu s klinično indikacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

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

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

V prvi randomizirani, dvojno slepi raziskavi, kontrolirani s placebom, so primerjali zoledronske kislino 4 mg s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina 4 mg je pomembno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli vsaj po en z okostjem povezan dogodek (SRE), odložila mediano časa 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 zoledronske kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so dobivali zoledronske kislino 4 mg, so poročali o manjšem porastu bolečin kot tisti, ki so dobivali placebo, ta razlika pa je dosegla statistično značilnost v 3., 9., 21. in 24. mesecu. Manj bolnikov, ki so prejeli zoledronske

kislino 4mg, je imelo patološke zlome. Učinki zdravljenja so bili manj izraziti pri bolnikih z blastnimi lezijami. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 2.

V drugi raziskavi, v katero so bili vključeni čvrsti tumorji, razen raka dojke in prostate, je zoledronska kislina 4mg pomembno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli z okostjem povezani dogodek (SRE), podaljšala mediano časa 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 4mg, v primerjavi s placebom. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 3.

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

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	Zoledronsk a kislina 4 mg	Placebo	Zoledronsk a kislina 4 mg	Placebo	Zoledrons ka 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	

* Vključuje vretenčne in nevretenčne zlome

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

NR (NR-»Not Reached«) Ni bil dosežen

NA (NA-»Not Applicable«) Ne velja za ta primer

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

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	Zoledronsk a kislina	Placebo	Zoledron ska	Placebo	Zoledrons ka kislina	Placebo

	4 mg		kislina 4 mg		4 mg	
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 obolenosti 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	

* Vključuje vretenčne in nevretenčne zlome

** Upošteva vse skeletne dogodke, njihovo celotno število in čas do vsakega dogodka med preskušanjem NR (NR-»Not Reached«) Ni bil dosežen

NA (NA-»Not Applicable«) Ne velja za ta primer

V tretjem randomiziranem, dvojno slepem preskušanju III. faze so pri bolnicah/bolnikih z večkratnim mielomom ali rakom dojke, ki so imeli vsaj eno kostno lezijo, primerjali 4 mg zoledronske kisline in 90 mg pamidronata na 3 do 4 tedne. Rezultati so pokazali, da je 4 mg zoledronske kisline preprečilo SRE podobno učinkovito kot 90 mg pamidronata. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala značilno, 16 % zmanjšanje tveganja pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino v primerjavi z bolniki, ki so prejeli pamidronat. Rezultate učinkovitosti prikazuje Preglednica 4.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti (pri raku dojke in večkratnem mielomu)

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Delež bolnikov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Vrednost p	0,198		0,653		0,037	
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	

* Vključuje vretenčne in nevretenčne zlome

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

NR (NR-»Not Reached«) Ni bil dosežen

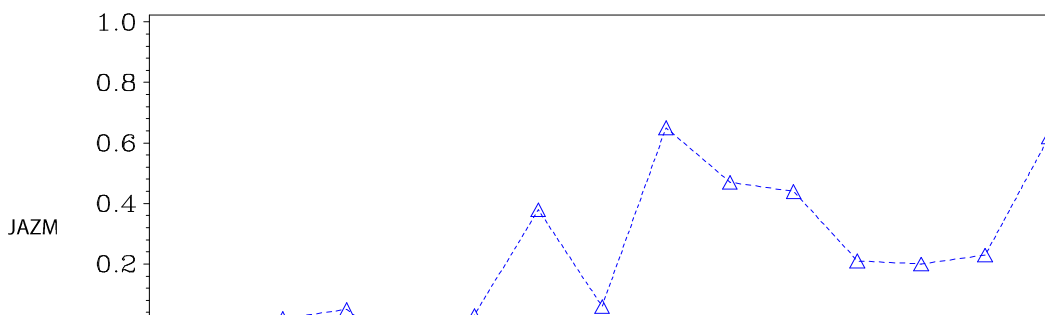
NA (NA-»Not Applicable«) Ne velja za ta primer

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

Pogostnost SRE (dogodki/osebe leto) je bila 0,628z zoledronska kislino in 1,096 s placebom. Delež bolnic z vsaj enim SRE (razen hiperkalciemije) je bil v skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, 29,8 %, v skupini s placebom pa 49,6 % ($p=0,003$). Mediana časa do pojava prvega SRE v skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, do konca študije ni bila dosežena in je bila značilno daljša kot v skupini s placebom ($p=0,007$). Analiza večkratnih dogodkov je pokazala, da je 4 mg zoledronska kislina v primerjavi s placebom zmanjšala tveganje za SRE za 41% (razmerje tveganj=0,59, $p=0,019$).

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

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



△ = Placebo

□ = Zoledronska kislina

Os Y: BPI: povprečne spremembe od izhodišča

Os X: čas v študiji (tedni)

Rezultati kliničnih preskušanj v zdravljenju TIH

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

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

Preglednica 5: Delež bolnikov s popolnim odzivom po dnevih v združenih študijah 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 ponovitve (ponovno zvišanje za albumin korigiranega serumskega kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) je bila v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino od 30 do 40 dni in v skupini, ki je prejela 90 mg pamidronata 17 dni (vrednosti p: 0,001 za 4mg in 0,007 za 8mg zoledronske kisline). Med obema odmerkoma zoledronske kisline ni bilo statistično značilnih razlik.

V kliničnih preskušanjih so 69 bolnikov s ponovitvijo ali odpornostjo proti začetnemu zdravljenju (4 ali 8 mg zoledronske kisline ali 90 mg pamidronata) ponovno zdravili z 8 mg zoledronske kisline. Delež odziva pri teh bolnikih je bil okrog 52%. Ker so bili ti bolniki ponovno zdravljeni samo z odmerkom 8 mg, ni na voljo podatkov, ki bi omogočali primerjavo z odmerkom 4 mg zoledronske kisline.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) je bil celotni varnostni profil v vseh treh zdravljenih skupinah (4 in 8 mg zoledronske kisline oz. 90 mg pamidronata) podoben glede na vrsto in izraženost.

Pediatrična populacija

Rezultati kliničnih preskušanj pri zdravljenju hude oblike osteogenesis imperfecta (OI) pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 leta do 17 let

Učinkovitost zoledronske kisline (i.v.) pri zdravljenju pediatričnih bolnikov (1 do 17 let) s hudo obliko OI (tip I, III in IV) so primerjali s pamidronatom (i.v.) v eni mednarodni, multicentrični, randomizirani, odprti študiji s 74 oziroma 76 bolniki v vsaki od zdravljenih skupin. V študiji so bili en dojenček/malček, star 1 do < 2 leti, 6 otrok, starih 2 do < 3 leta, 30 otrok, starih 3 do < 9 let in 37 otrok/mladostnikov, starih 9 do 17 let, izpostavljeni zoledronski kislini. Obdobje zdravljenja v študiji je trajalo 12 mesecev, pred tem so imeli bolniki 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 leta prejeli 0,025 mg/kg zoledronske kisline vsake 3 mesece; najvišji enkratni odmerek je bil največ 0,35 mg. Bolniki v starosti od 3 do 17 let so prejeli 0,05 mg/kg zoledronske kisline vsake 3 mesece, najvišji enkratni odmerek je bil 0,85 mg. 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.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila odstotna sprememba mineralne gostote kosti ledvenega dela hrbtenice po 12 mesecih zdravljenja. Ocenjeni učinki zdravljenja na mineralno gostoto kosti so bili podobni pri obeh učinkovinah, vendar zasnova preskušanja ni bila dovolj robustna, da bi lahko potrdili ne-inferiorno učinkovitost zoledronske kisline. V študiji namreč niso mogli jasno potrditi učinkovitosti na pogostnost zlomov ali na bolečino. O zlomih dolgih kosti spodnjih okončin so pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta, ki so prejeli 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 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 6: Neželeni 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: Pogosti:	bruhanje, navzeja bolečine v trebuhu
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Pogosti:	bolečine v okončinah, artralgijska, mišično-skeletne bolečine
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Zelo pogosti: Pogosti:	pireksija, utrujenost reakcija akutne faze, bolečine
<i>Preiskave</i>	Zelo pogosti: Pogosti:	hipokalcemija hipofosfatemija

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Intravensko uporabljena zoledronska kislina se izloča iz telesa v treh fazah: najprej se pojavi hitro dvofazno izginotje iz systemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ure in $t_{1/2\beta}$ 1,87 ure, ki mu sledi dolga eliminacijska faza s terminalnim eliminacijskim razpolovnim časom $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po 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 urinu 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 iz telesa izloča skozi ledvice. Celotni telesni očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa in telesna masa.

Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30 % zmanjšanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infuzije, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije po času.

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

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

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

V študiji *in vitro* je imela zoledronska kislina nizko afiniteto za celične sestavine humane krvi, pri čemer je znašala povprečna vrednost razmerja med koncentracijo v krvi in koncentracijo v plazmi 0,59 v razponu koncentracij od 30 ng/ml do 5000 ng/ml. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna, tako da nevezana frakcija predstavlja od 60 % pri koncentraciji zoledronske kisline 2 ng/ml do 77 % pri koncentraciji zoledronske kisline 2000 ng/ml.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

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

Subkronična in kronična toksičnost

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

Najpogostejša ugotovitev v študijah večkratnih odmerkov je bilo povečanje primarne spongioze v metafazah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih; ta ugotovitev odraža farmakološki antiresorpcijski učinek zdravila.

V dolgotrajnih živalskih študijah večkratnih parenteralnih odmerkov so bile varnostne meje glede na ledvične učinke ozke, toda kumulativna raven brez neželenih učinkov (NOAEL-»no adverse event levels«) v študijah enkratnega odmerka (1,6 mg/kg) in večkratnih odmerkov do en mesec (0,06 do 0,6 mg/kg/dan) niso pokazale ledvičnih učinkov v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu terapevtskemu odmerku za človeka ali večji od njega. Dolgotrajno večkratno dajanje v odmerkih okrog največjega terapevtskega odmerka zoledronske kisline za človeka je povzročilo toksične učinke na drugih organih, vključno s prebavili, jetri, vranico in pljuči, in na mestih intravenskega injiciranja.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Zoledronska kislina je bila teratogena pri podganah pri subkutanih odmerkih $\geq 0,2$ mg/kg. Pri kuncih sicer niso ugotovili teratogenosti ali fetotoksičnosti, ugotovili pa so toksičnost za samice-matere. Pri najmanjšem odmerku, preskušnem pri podganah (0,01 mg/kg telesne mase), so opazili distocijo.

Mutagenost in kancerogeni potencial

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

natrijev citrat (E331)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

To zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, izjema so zdravila, ki so navedena v poglavju 6.6.

Tega zdravila se ne sme mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, npr. z raztopino Ringerjevega laktata, in ga je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju je treba izdelek uporabiti takoj. Neuporabljeno vsebino zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja razredčene raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Zoledronska kislina Sandoz 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 4 ali 10 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Viala: 5-mililitrska plastična viala iz prozornega, brezbarvnega cikloolefinskega kopolimera, zaprti z zamaškom iz brombutilne gume, prekrte s fluoropolimerom, in aluminijsko zaporko s plastičnim snemnim delom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred dajanjem zdravila je treba 5 ml koncentrata iz ene vial ali potrebno odvzeto količino koncentrata nadaljnje razredčiti s 100 ml raztopine za infundiranje brez kalcija (0,9-odstotna m/v raztopina natrijevega klorida ali 5-odstotna m/v raztopina glukoze).

Dodatne informacije o ravnanju z zdravilom Zoledronska kislina Sandoz, vključno z navodili za pripravo zmanjšanih odmerkov, so navedene v poglavju 4.2.

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

Uporabi se lahko samo bistra raztopina brez delcev ali nespremenjene barve.

Zdravstvenemu osebju svetujemo, da neuporabljenega zdravila Zoledronska kislina Sandoz ne izlijejo v gospodinjske odplake.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/12/01713/005-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.12.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 12.03.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.02.2020