

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Accord 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 (v obliki monohidrata).

En ml koncentrata vsebuje 0,8 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

bistra in brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zoledronska kislina Accord 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 ljudje

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

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

Odrasli in starejši ljudje

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.

Ledvična okvara

Tumorsko povzročena hiperkalcemija (TIH):

Zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Accord pri bolnikih s TIH, ki imajo tudi težko ledvično

okvaro, lahko pride v poštev šele po oceni nevarnosti in koristnih učinkov zdravljenja. Bolnike s serumskim kreatininom $> 400 \mu\text{mol/l}$ ali $> 4,5 \text{ mg/dl}$ so izključili iz kliničnih študij. Pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalciemijo (TIH), s serumskim kreatininom $< 400 \mu\text{mol/l}$ ali $< 4,5 \text{ mg/dl}$, 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 zoledronsko kislino pri bolnikih z multiplim mielomom ali metastatičnimi kostnimi lezijami zaradi čvrstih tumorjev je treba določiti serumski kreatinin in očistek kreatinina (CLCr). CLCr se izračuna iz serumskega kreatinina s Cockcroft-Gaultovo formulo. Zoledronske kisline ne priporočajo bolnikom, ki imajo že pred uvedbo zdravljenja težko ledvično okvaro, ki je za to skupino bolnikov opredeljena kot CLCr $< 30 \text{ ml/min}$. Bolniki s serumskim kreatininom $> 265 \mu\text{mol/l}$ ali $> 3,0 \text{ mg/dl}$ so bili iz kliničnih preskušanj z zoledronsko kislino izključeni.

Pri bolnikih z zasevki v kosteh, ki imajo pred začetkom zdravljenja blago do zmerno okvaro ledvic (opredeljeno za to skupino bolnikov kot CLCr $30\text{--}60 \text{ ml/min}$), priporočajo naslednji odmerek zoledronske kisline (glejte tudi poglavje 4.4):

Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek zdravila zoledronske kisline *
> 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

* Odmere so izračunali tako, da so predpostavili tarčno AUC $0,66 \text{ (mg-hr/l)}$ (CLCr=75 ml/min).

Pričakuje se, da bodo zmanjšani odmerki pri bolnikih z ledvičnimi okvarami dosegli iste AUC, kot jih vidimo pri bolnikih z očistkom kreatinina 75 ml/min.

Po uvedbi terapije je treba izmeriti serumski kreatinin pred vsakim odmerkom zoledronske kisline, terapijo pa je treba prekiniti, če se je ledvična funkcija poslabšala. V kliničnih preskušanjih so opredelili ledvično poslabšanje takole:

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

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 zoledronsko kislino 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 Zoledronska kislina Accord 4 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, nadaljnje 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 nižji odmerki zoledronske kisline (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 4.4).

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Accord

Odvzemite ustrezní volumen koncentrata, kot sledi:

- 4,4 ml za odmerek 3,5 mg

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

Za navodila glede redčenja zoledronske kisline pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Odvezto količino koncentrata morate dodatno razredčiti v 100 ml sterilne 0,9-odstotne m/v raztopine natrijevega klorida ali 5-odstotne m/v raztopine glukoze. Odmerek morate dati v obliki ene same intravenske infuzije v času, ki ne sme biti krajši od 15 minut.

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

Bolniki morajo biti pred in po dajanju zoledronske kisline 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 zoledronske kisline 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 zoledronsko kislino moramo skrbno spremljati standardne presnovne parametre, povezane s hiperkalcemijo, kot so: serumske koncentracije kalcija, fosfata in magnezija. Če nastopi hipokalcemija, hipofosfatemija ali hipomagneziemija, moramo uvesti kratkoročno dopolnilno zdravljenje. Bolniki z nezdravljeno hiperkalcemijo imajo na splošno bolj ali manj izraženo okvaro delovanja ledvic, zato moramo razmisliti o skrbnem spremljanju ledvične funkcije.

Zdravilo Zoledronska kislina Accord vsebuje isto učinkovino (zoledronsko kislino) kot zdravilo Aclasta. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Accord, ne smejo sočasno prejemati še zdravila Aclasta ali kateregakoli od drugih difosfonatov, saj učinki kombinacije navedenih učinkovin niso znani.

Ledvična insuficienca

Bolnike s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) in z znaki poslabšanja ledvične funkcije, moramo ustrezno ovrednotiti in pri tem pretehtati, ali možna korist zdravljenja z zoledronsko kislino odtehta možno nevarnost.

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.

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

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

Glede na možni vpliv zoledronske kisline na delovanje ledvic ob pomanjkanju kliničnih podatkov o varnosti pri bolnikih s težko izhodiščno okvaro ledvic (v kliničnih preskušanjih opredeljeno s serumskim kreatininom $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ali $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ za bolnike s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo - TIH - oziroma s serumskim kreatininom $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ali $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ za bolnike z rakom in zasevki v kosteh) in glede na samo omejene farmakokinetične podatke pri bolnikih s težko izhodiščno ledvično okvaro (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$), uporabe zoledronske kisline pri bolnikih s težko ledvično okvaro ne priporočamo.

Insuficienca jeter

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

Osteonekroza

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Zoledronska kislina Accord v kliničnih preskušanjih. Izkušnje po začetku trženja zdravila in literatura kažejo na večjo pogostnost poročil o osteonekrozi čeljustnic glede na tip tumorja (napredovali rak dojk, diseminirani plazmocitom). Študija je pokazala, da je bila osteonekroza čeljustnic pogostejša pri bolnikih s plazmocitomom v primerjavi z bolniki z drugimi raki (glejte poglavje 5.1).

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
- rak, kemoterapija (glejte poglavje 4.5), zdravljenje z obsevanjem, kortikosteroidi, kajenje
- zobozdravstvene bolezni v anamnezi, slaba ustna higiena, peridontalne bolezni, invazivni zobozdravstveni postopki in slabo prileganje protez

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

Ti bolniki se morajo med zdravljenjem po možnosti izogibati invazivnim zobozdravstvenim postopkom. 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 prekinitve difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje osteonekroze čeljustnic. Pri pripravi načrta zdravljenja za vsakega bolnika posebej naj klinična presoja lečečega zdravnika temelji na presoji razmerja koristi in tveganja.

Osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah

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

Poročali so tudi o posameznih primerih osteonekroze na drugih lokacijah, vključno s kolkom in stegnenico.

O teh primerih so poročali predvsem pri odraslih bolnikih z rakom, ki so se zdravili z zdravilom zoledronske kisline.

Mišično- skeletne bolečine

Iz postmarketinških izkušenj pri bolnikih, ki so dobivali zoledronsko kislino, 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 po prekinitvi zdravljenja. Pri nekaterih od teh bolnikov so se simptomi ponovili ob ponovni uporabi zoledronske kisline ali drugega difosfonata.

Atipičen zlom stegnenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporozе, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegnenice in zlomih diafize stegnenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegnenici, 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 stegnenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegnenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegnenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegnenice, 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 stegnenice.

Hipokalcemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, so poročali o hipokalcemiji. Poročali so o razvoju aritmij in nevroloških neželenih učinkih (vključno s konvulzijami, hipestezijsko in tetanijo), do katerih je prišlo zaradi hude hipokalcemije. Poročali so tudi o primerih hude hipokalcemije, zaradi katere je bilo treba bolnika hospitalizirati. Hipokalcemija je v nekaterih primerih lahko življenjsko ogrožujoča (glejte poglavje 4.8). Pri dajanju zdravila Zoledronska kislina Accord skupaj z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipokalcemijo, je potrebna previdnost, saj lahko delujejo sinergistično in povzročijo hudo hipokalcemijo (glejte poglavje 4.5). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Accord je treba izmeriti vrednost kalcija v serumu in odpraviti morebitno hipokalcemijo. Bolniki morajo prejemati zadostno količino kalcija in vitamina D.

Zoledronska kislina Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Vendar v primeru, da se za razredčitev zdravila Zoledronska kislina Accord pred aplikacijo uporabi fiziološko raztopino (0,9-odstotno m/v raztopino natrijevega klorida), je odmerek natrija, ki ga bolnik prejme, večji.

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, kalcitoninom ali diuretiki Henlejeve zanke, je priporočljiva previdnost, ker utegnejo imeti navedene učinkovine aditiven učinek, kar bi imelo za posledico nižje koncentracije serumskega kalcija za dalj časa, kot je potrebno (glejte poglavje 4.4).

Kadar zoledronsko kislino 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 zoledronsko kislino uporabljamo v kombinaciji s talidomidom.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije razmnoževanja na živalih z zoledronsko kislino so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zoledronske kisline ne smete uporabljati med nosečnostjo. Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj pazijo, da ne bodo zanosile.

Dojenje

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

Plodnost

Možne neželene učinke zoledronske kisline na plodnost generacije staršev in prve generacije potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega farmakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja mobilizacije kalcija iz kosti, ki je 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 na primer vrtoglavost in somnolenca, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zato je ob uporabi zdravila Zoledronska kislina Accord 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 vnosu zoledronske kisline, simptomi pa vključujejo bolečine v kosteh, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, artralgijsko, mialgijsko, okorelost in artritis, ki povzroči otekline sklepov. Navedeni simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pri uporabi zoledronske kisline za odobrene indikacije so ugotovili naslednja pomembna tveganja: moteno delovanje ledvic, osteonekrozo čeljustnic, reakcijo akutne faze, hipokalcemijo, atrijsko fibrilacijo, anafilaksijo, intersticijsko bolezen pljuč. 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 s 4-miligramsko 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 (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, motnje spanja
	redki:	zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>		
	pogosti:	glavobol
	občasni:	vrtočlavlavost, parestezija, disgevizija, motnje v okušanju, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca
	zelo redki:	konvulzije, hipestezija in tetanija (zaradi hipokalcemije)
<i>Očesne bolezni</i>		
	pogosti:	konjunktivitis
	občasni:	zamegljen vid, skleritis in orbitalno vnetje
	redki:	uveitis
	zelo redki:	uveitis, episkleritis
<i>Srčne bolezni</i>		
	občasni:	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulacijski kolaps
	redki:	bradikardija, aritmija (zaradi hipokalcemije)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		
	občasni:	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija
	redki:	intersticijska bolezen pljuč
<i>Bolezni prebavil</i>		
	pogosti:	navzea, bruhanje, zmanjšan apetit
	občasni:	driska, zapeka, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		
	občasni:	srbenje, izpuščaj (z eritematoznim in makularnim izpuščajem vred), povečano potenje

<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		
	pogosti:	bolečine v kosteh, mialgija, artralgiya, bolečine po celem telesu
	občasni:	mišični spazmi, osteonekroza čeljustnic
	zelo redki:	osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov) in osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah, vključno s stegenico in kolkom
<i>Bolezni sečil</i>		
	pogosti:	ledvična okvara
	občasni:	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
	redki:	pridobljen Fanconijev sindrom
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
	pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podoben sindrom (z utrujenostjo, okorelostjo, splošnim slabim počutjem in zardevanjem)
	občasni:	astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključujoč bolečino, iritacijo, otekanje, zatrdlino), bolečina v prsih, zvečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
	redki:	artritis in otekline sklepov kot simptoma reakcije akutne faze
<i>Preiskave</i>		
	zelo pogosti:	hipofosfatemija
	pogosti:	zvišanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalcemija
	občasni:	hipomagneziemija, hipokaliemija
	redki:	hiperkaliemija, hipernatriemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara ledvične funkcije

Zoledronske kislino povezujejo s poročili o poslabšanju delovanja 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 zajemajo kosti, so bile pogostnosti neželenih dogodkov, ki so vključevali okvaro ledvic in pri katerih je obstajal sum, da so povezani z zoledronsko kislino, (torej neželenih učinkov), naslednje: multipli mielom (3,2 %), rak prostate (3,1 %), rak dojke (4,3 %), tumor na pljučih in drugi čvrsti tumorji (3,2 %). Med dejavniki, ki lahko povečajo možnost poslabšanja delovanja ledvic, so dehidracija, predhodna ledvična okvara, 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 ledvične odpovedi 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 zoledronska kislina, so poročali o primerih osteonekroze (predvsem čeljustnic). Izmed teh bolnikov so številni imeli znake lokalne infekcije, vključno z osteomielitisom, in večina poročil 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, sočasne terapije (na primer kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi) in druga sočasna bolezenska stanja (na primer 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 postmenopavzalne osteoporoze (PMO), in sicer v odmerku 5 mg enkrat na leto v primerjavi s placebo, 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 opazili v tem preskušanju, niso opazili 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, artralgijsko in artritis, ki povzročijo oteklino sklepov. Do navedenih simptomov pride v ≤ 3 dneh po infuziji zoledronske kisline. Omenjeno reakcijo opisujejo tudi z izrazoma "gripi podobni simptomi" in "simptomi po odmerjanju".

Atipičen zlom stegnenice

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

Neželeni učinki zaradi hipokalciemije

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V*](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zoledronske kisline so omejene. 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 opazili slabše delovanje ledvic (vključno z ledvično odpovedjo) in nepravilnosti elektrolitov v serumu (vključno s kalcijem, fosforjem in magnezijem). V primeru hipokalciemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata v skladu s klinično indikacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje 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 raziskavah 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 raziskavah 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 pri tumorskih celicah, 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 zajemajo kosti

V prvi randomizirani, dvojno slepi raziskavi, kontrolirani s placebom, so primerjali zoledronska kislino 4 mg s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina 4 mg je značilno (signifikantno) 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 zoledronska kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so dobivali zoledronska 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 zoledronska kislino 4 mg, je imelo patološke zlome. Učinki zdravljenja so bili manj izraziti pri bolnikih z blastnimi lezijami. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 2.

V drugi raziskavi, v katero so bili vključeni čvrsti tumorji, razen raka dojke in prostate, je zoledronska kislina 4 mg 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 zoledronska kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 3.

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

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

vrednost p	0,005		0,023		0,060	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,002		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR ni bil dosežen;

NA ne velja za ta primer.

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

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

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR ni bil dosežen;

NA ne velja za ta primer.

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

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

	<u>katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>zlomi*</u>		<u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledronska kislina 4 mg	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 bolnic/bolnikov s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
vrednost p	0,198		0,653		0,037	
mediana časa do SRE (dnevi)	376	356	NR	714	NR	NR
vrednost p	0,151		0,672		0,026	
stopnja obolevnosti skeleta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
vrednost p	0,084		0,614		0,015	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,030		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR ni bil dosežen;

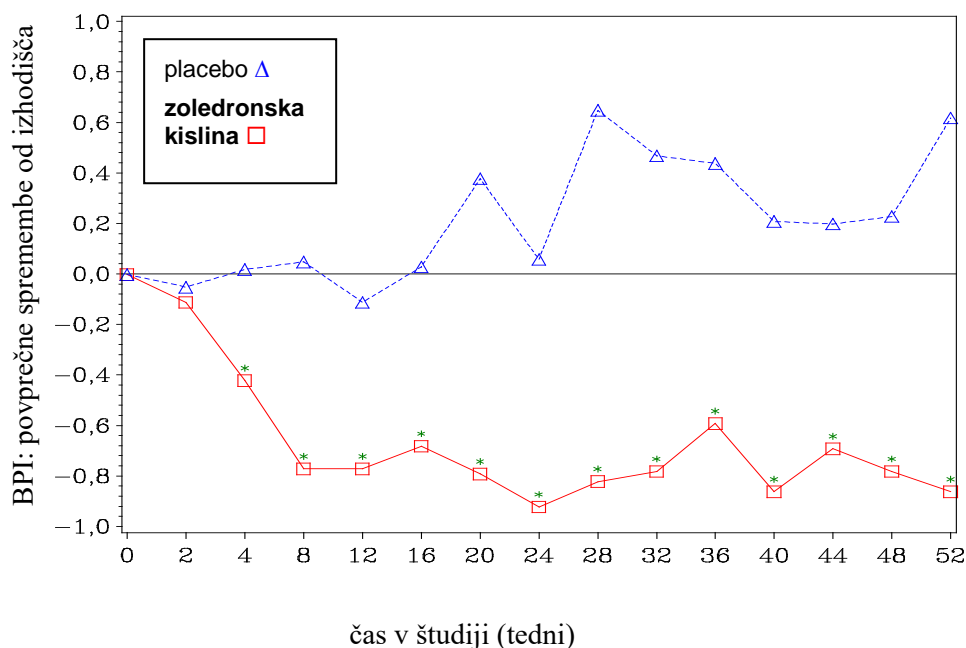
NA ne velja za ta primer.

Zoledronsko kislino 4 mg so proučevali tudi v dvojno slepem, randomiziranem, s placebom kontroliranim preskušanju pri 228 bolnicah z dokazanimi kostnimi zasevki 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 zoledronsko kislino bodisi s placebom, so bile bolnice razporejene enakomerno.

Pogostnost SRE (dogodki/osebe-leta) je bila 0,628 z zoledronsko kislino in 1,096 s placebom. Delež bolnic z vsaj enim SRE (razen hiperkalcemije) je bil v skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino 29,8 % v primerjavi s skupino s placebom, kjer je bil 49,6 % ($p=0,003$). V skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino, mediana časa do pojava prvega SRE ob koncu študije še ni bila dosežena, bila je signifikantno podaljšana v primerjavi s placebom ($p=0,007$). Pri analizi večkratnih dogodkov se je pokazalo, da je zoledronska kislina 4 mg zmanjšala tveganje za SRE za 41 % (razmerje tveganj = 0,59, $p=0,019$) v primerjavi s placebom.

V skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino, so opazili 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 zoledronsko kislino so bile vrednosti na bolečinski lestvici ves čas pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečine je spremljal trend zmanjševanja na lestvici analgezije.

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



Študija CZOL446EUS122/SWOG

Primarni cilj te opazovalne študije je bil ocena kumulativne incidence osteonekroze čeljustnic po 3 letih pri bolnikih z rakom in kostnimi zasevki, ki prejemajo zoledronsko kislino. Zdravljenje z zaviranjem osteoklastov, druga protitumorska zdravljenja in zobozdravstvena oskrba so potekali, kot je bilo klinično indicirano, z namenom čim boljše ponazoriti študijsko oskrbo in oskrbo v skupnosti. Začetni osnovni zobozdravstveni pregled je bil priporočen, ni pa bil obvezen.

Med 3491 za oceno primernimi bolniki, je bila v 87 primerih potrjena diagnoza osteonekroze čeljustnic. Celokupna ocenjena kumulativna incidenca potrjenih primerov osteonekroze čeljustnic po 3 letih je bila 2,8 % (95 % IZ: 2,3-3,5 %). Po 1 letu je bil delež 0,8 %, po 2 letih pa 2,0 %. Delež potrjene osteonekroze čeljustnic po 3 letih je bil najvišji pri bolnikih s plazmocitomom (4,3 %) in najnižji pri bolnikih z rakom dojke (2,4 %). Primeri potrjene osteonekroze čeljustnic so bili statistično značilno pogostejši pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom (p=0,03) v primerjavi s skupino bolnikov z ostalimi raki.

Rezultati kliničnih preskušanj v zdravljenju tumorsko povzročene hiperkalcemije (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 faze I 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 v primerjavi s pamidronatom 90 mg so v vnaprej načrtovani analizi združili rezultate dveh ključnih multicentričnih raziskav pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH). Korigirani serumski kalcij se je hitreje normaliziral 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 raziskavah tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

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

Mediana časa do normalne vrednosti kalcija je bila 4 dni. Mediana časa do ponovnega pojava bolezni (ponovno zvišanje za albumin korigiranega serumskega kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) je bila pri bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino, 30 do 40 dni, pri tistih, ki so bili zdravljeni s pamidronatom 90 mg, pa 17 dni (vrednosti p: 0,001 za 4 mg in 0,007 za 8 mg zoledronske kisline). Med obema odmerkoma zoledronske kisline ni bilo statistično 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 4 mg, 8 mg ali pamidronat 90 mg), ponovno zdravljenih z 8 mg zoledronske kisline. Stopnja odzivnosti pri teh bolnikih je bila okrog 52 %. Ker so bili ti bolniki ponovno zdravljeni samo z odmerkom 8 mg, ni na voljo podatkov, ki bi omogočali primerjavo z odmerkom 4 mg zoledronske kisline.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) je bil celotni varnostni profil v vseh zdravljenih skupinah (zoledronska kislina 4 in 8 mg in pamidronat 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 intravenske 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 intravenskim pamidronatom v eni mednarodni, multicentrični, randomizirani, odprti študiji s 74 oziroma 76 bolniki v vsaki od zdravljenih skupin. Obdobje zdravljenja v študiji je trajalo 12 mesecev, pred tem so 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.

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 dogodkov, 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.

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

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

¹ Neželene 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 je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje zoledronsko kislino, za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja tumorsko povzročene hiperkalcemije in preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Po začetku infuzije zoledronske kisline so se plazemske koncentracije zoledronske kisline hitro zvišale, dosegle ob koncu obdobja infuzije 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 eliminacijska faza s terminalnim eliminacijskim razpolovnim časom $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po več odmerkih, danih vsakih 28 dni, se zoledronska kislina ni kopičila v plazmi. Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se izloči v 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-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infuzije, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije proti času.

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

O zoledronski kislini pri bolnikih s hiperkalcemijo ali pri bolnikih z insuficienco jeter ni farmakokinetičnih podatkov. Zoledronska kislina *in vitro* ne zavira humanih encimov s P450, ne kaže biotransformacije, v raziskavah 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 očistkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal 75 ± 33 % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje 84 ± 29 ml/min (razpon od 22 do 143 ml/min). Analize na populaciji so pokazale, da bi bil pri bolniku z očistkom kreatinina 20 ml/min (težka ledvična okvara) 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 težko ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min) so na voljo le omejeni farmakokinetični podatki.

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 5.000 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 2.000 ng/ml.

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

Zoledronsko kislino, 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 večkratnih odmerkov je bilo zvečanje primarne spongiozne kostne substance v metafizah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih; ta ugotovitev odseva farmakološki antiresorpcijski učinek zdravila.

Varno območje, glede na učinke na ledvici, je bilo v dolgoročnih študijah večkratnih parenteralnih odmerkov na živalih ozko, vendar kumulativne koncentracije brez neželenih učinkov (NOAEL) 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 ledvici v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu nameravanemu človeškemu terapevtskemu odmerku ali ki so le-tega presegali. Dolgoročneje večkratno 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.

Reproduktivna toksičnost

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 nezdržljivostim, razredčite koncentrat zoledronske kisline z 0,9-odstotno m/v raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotno m/v raztopino glukoze.

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

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev.

Pokazali so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo za 24 ur pri 2–8 °C.

Po rekonstituiranju in redčenju: z mikrobiološkega stališča je rekonstituirano in razredčeno raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj. Če zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C, razen če je redčenje potekalo pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja rekonstituirane raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5-mililitrska plastična viala iz brezbarvnega cikloolefinskega kopolimera z zamaškom iz klorobutilne gume in aluminijasto zaporko z zaščitnim pokrovčkom.

Pakiranje vsebuje 1, 4 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred dajanjem je treba 5-mililitrski koncentrat iz ene viala ali po navodilih odvzeti volumen koncentrata razredčiti s 100 ml infuzijske raztopine v kateri ni kalcija (0,9-odstotna m/v raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotna m/v raztopina glukoze).

Nadaljnje informacije o ravnanju z zdravilom Zoledronska kislina Accord, vključno z navodili za pripravo nižjih 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 Zoledronska kislina Accord ne izlijejo v gospodinjstvo odplake.

Neuporabljenega zdravila ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/834/001
EU/1/13/834/002
EU/1/13/834/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16.01.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 20. novembra 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI MEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA**

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Accord 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol (E421), natrijev citrat in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala
4 viala
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Intravenska uporaba po redčenju.
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Uporabite takoj po redčenju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/834/001-1 viala
EU/1/13/834/002- 4 viala
EU/1/13/834/003-10 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zoledronska kislina Accord 4 mg/5 ml sterilni koncentrat
zoledronska kislina
i.v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, S PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zoledronska kislina Accord 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje zoledronska kislina

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Zoledronska kislina Accord
3. Kako se zdravilo Zoledronska kislina Accord uporablja
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Zoledronska kislina Accord je zoledronska kislina, ki sodi v skupino snovi, ki se imenujejo difosfonati. Zoledronska kislina deluje tako, da se pripne na kost in upočasni hitrost spreminjanja kosti. Uporabljamo jo za:

- **preprečevanje zapletov na kosteh**, na primer zlomov, pri odraslih bolnikih z metastazami v kosteh (z razširitvijo raka s prvotnega mesta na kosti),
- **zniževanje količine kalcija** v krvi pri odraslih, kadar je ta prevelika zaradi prisotnosti tumorja. Tumorji lahko pospešijo normalno spreminjanje kosti, tako da se poveča sproščanje kalcija iz kosti. To stanje imenujemo tumorsko povzročena hiperkalcemija (TIH).

2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Zoledronska kislina Accord

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Predn začnete zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Accord, vam bo zdravnik opravil preiskave krvi in v rednih presledkih preverjal vaš odziv na zdravljenje.

Zdravila Zoledronska kislina Accord ne smete dobiti:

- če dojite,
- če ste alergični na zoledronsko kislino, kak drug difosfonat (skupina snovi, ki ji pripada zdravilo Zoledronska kislina Accord) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn vam dajo zdravilo Zoledronska kislina Accord, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri:

- če imate ali ste imeli **težave z ledvicami**,
- če imate ali ste imeli **bolečino, oteklino ali odrevenelost** čeljusti, občutek pritiska v čeljusti ali če se vam maje zob,
- če si **zdravite zobe** ali če boste imeli zobozdravstveno operacijo, povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom Zoledronska kislina Accord.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Zoledronska kislina Accord, so poročali o znižani koncentraciji kalcija v krvi (hipokalcemiji), zaradi katere v nekaterih primerih lahko pride do mišičnih

krčev, suhe kože in pekočega občutka. Poročali so tudi o motnjah srčnega ritma (aritmiji), napadih krčev, posameznih krčih in trzanju (tetaniji), do katerih pride zaradi hude hipokalcemije. Hipokalcemija je v nekaterih primerih lahko življenjsko ogrožujoča. Če se pri vas razvije karkoli od navedenega, takoj obvestite svojega zdravnika. Če imate hipokalcemijo, jo je treba odpraviti preden prejmete prvi odmerek zdravila Zoledronska kislina Accord. Prejeli boste dodaten kalcij in vitamin D v ustreznem odmerku.

Bolniki, stari 65 let ali več

Zdravilo Zoledronska kislina Accord lahko dajemo ljudem, ki so stari 65 let ali več. Ni dokazov, ki bi kazali, da so potrebni kakšni posebni varnostni ukrepi.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Zoledronska kislina Accord ni priporočena.

Druga zdravila in zdravilo Zoledronska kislina Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posebno pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete tudi naslednja zdravila:

- aminoglikozide (zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje težkih okužb), kalcitonin (vrsta zdravila, ki ga uporabljamo za zdravljenje pri postmenopavzalni osteoporozi in hiperkalcemiji), diuretike Henlejeve zanke (vrsta zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali otekanja) ali druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo kalcija, ker kombinacija le-teh z difosfonati lahko preveč zniža koncentracijo kalcija v krvi,
- talidomid (zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju določenih vrst krvnega raka, ki zajemajo kosti) ali druga zdravila, ki lahko škodujejo ledvicam,
- druga zdravila, ki prav tako vsebujejo zoledronsko kislino in jih uporabljamo pri zdravljenju osteoporoze in drugih nerakavih bolezni kosti, ali kateregakoli od drugih difosfonatov, saj učinki navedenih zdravil v kombinaciji z zdravilom Zoledronska kislina Accord niso znani,
- antiangiogena zdravila (uporabljamo jih pri zdravljenju raka), ker kombinacijo le-teh z zoledronsko kislino povezujejo s povečanim tveganjem za osteonekrozo čeljustnic.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, vam ne bi smeli dati zdravila Zoledronska kislina Accord. Povejte zdravniku, če mislite, da ste noseči ali da bi utegnili biti noseči.

Če dojite, vam ne smejo dati zdravila Zoledronska kislina Accord.

Če ste noseči ali če dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ob uporabi zdravila Zoledronska kislina Accord je v zelo redkih primerih prišlo do dremavosti in zaspanosti. Zato morate biti previdni pri upravljanju motornih vozil, uporabi strojev in opravljanju drugih nalog, ki zahtevajo vašo celotno pozornost.

Zoledronska kislina Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Če zdravnik za razredčitev zdravila Zoledronska kislina Accord uporabi fiziološko raztopino, bo odmerek natrija, ki ga boste prejeli, večji.

3. Kako se zdravilo Zoledronska kislina Accord uporablja

- Zdravilo Zoledronska kislina Accord vam sme dati samo zdravstveni delavec, ki je usposobljen za intravensko (kar pomeni v veno) dajanje difosfonatov.
- Zdravnik vam bo priporočil, da pred vsako infuzijo spijete dovolj vode, kar bo pomagalo preprečiti dehidracijo.

- Skrbno se ravnajte tudi po vseh drugih navodilih, ki jih dobite od svojega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.

Koliko zdravila Zoledronska kislina Accord se daje

- Običajni posamezni odmerek je 4 mg zoledronske kisline.
- Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik dal manjši odmerek, ki bo odvisen od tega, kako hude so vaše težave z ledvicami.

Kako pogosto se daje zdravilo Zoledronska kislina Accord

- Če prejemate zdravilo za preprečevanje zapletov na kosteh zaradi kostnih metastaz, boste prejeli eno infuzijo zdravila Zoledronska kislina Accord vsake tri do štiri tedne.
- Če prejemate zdravilo za zniževanje količine kalcija v krvi, boste običajno prejeli samo eno infuzijo zdravila Zoledronska kislina Accord.

Kako se zdravilo Zoledronska kislina Accord daje

- zdravilo **Zoledronska kislina Accord** dobijo bolniki v obliki infuzije v veno, ki naj traja vsaj 15 minut, in sicer kot samostojna intravenska raztopina z ločenim infuzijskim sistemom.

Bolnikom, ki nimajo previsoke koncentracije kalcija v krvi, bo zdravnik predpisal nadomestke kalcija in vitamina D, ki jih bodo jemali vsak dan.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Zoledronska kislina Accord, kot bi smeli

Če ste prejeli odmerek, ki je večji od priporočenega, vas mora zdravnik natančno nadzorovati, zato ker lahko pride do nepravilnosti elektrolitov v serumu (do nepravilnih koncentracij kalcija, fosforja in magnezija) in/ali do spremenjenega delovanja ledvic, vključno z ledvično odpovedjo. Če se vam koncentracija kalcija preveč zniža, vam bodo morda morali nadomeščati kalcij z infuzijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Najpogostejši so navadno blagi in bodo verjetno v kratkem času izginili.

Takoj povejte zdravniku, če imate katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Pogosti (lahko se pojavijo pri 1 od 10 ljudi):

- huda okvara ledvic (običajno jo ugotovi zdravnik z določenimi specifičnimi krvnimi preiskavami),
- nizka raven kalcija v krvi.

Občasni (lahko se pojavijo pri 1 od 100 ljudi):

- bolečina v ustih, zobeh in/ali čeljusti, oteklina ali ranice v ustni votlini, odrevenelost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba, kar so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroze). Če pride do takih simptomov, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.
- pri bolnicah, ki so prejemale zoledronsko kislino zaradi postmenopavzalne osteoporoze, so opažali nepravilno bitje srca (atrijsko fibrilacijo). Zaenkrat ni jasno, ali to nepravilno bitje srca povzroča zoledronska kislina, kljub temu pa morate zdravniku sporočiti, če pri vas pride do takih simptomov po tem, ko ste prejeli zoledronsko kislino.
- huda alergijska reakcija: zadihanost, otekanje zlasti v obraz in žrelo oziroma grlo.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- zaradi nizke vrednosti kalcija: motnje srčnega ritma (aritmija, razvije se zaradi hipokalcemije).
- okvara v delovanju ledvic, imenovana Fanconijev sindrom (običajno jo ugotovi zdravnik s pomočjo določenih preiskav urina).

Zelo redki (lahko se pojavijo pri 1 od 10.000 ljudi):

- zaradi nizke vrednosti kalcija: napadi krčev, otrplost in tetanija (zaradi hipokalcemije).
- v primeru bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte s svojim zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.
- Osteonekrozo so zelo redko opazili tudi na drugih kosteh in ne le na čeljustnici, še posebej na kolku in stegnu. Če se med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Accord pojavijo simptomi kot so pojav bolečine, ki je prej ni bilo, poslabšanje obstoječe bolečine ali okornost, takoj obvestite zdravnika.

Čimprej povejte zdravniku za kateregakoli od naslednjih neželenih učinkov:**Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi):**

- nizka koncentracija fosfata v krvi.

Pogosti (lahko se pojavijo pri 1 od 10 ljudi):

- glavobol in gripi podoben sindrom, ki ga sestavljajo zvišana telesna temperatura, utrujenost, šibkost, zaspanost, mraženje in bolečine v kosteh, sklepih in/ali mišicah. V večini primerov ni potrebno nikakršno specifično zdravljenje in simptomi v kratkem (čez nekaj ur ali dni) izzvenijo.
- reakcije prebavil, na primer slabost s siljenjem na bruhanje (navzea) in bruhanje, pa tudi izguba teka,
- konjunktivitis (vnetje očesne veznice),
- nizka koncentracija rdečih krvnih celic (anemija).

Občasni (lahko se pojavijo pri 1 od 100 ljudi):

- preobčutljivostne reakcije,
- nizek krvni tlak,
- bolečina v prsih,
- kožne reakcije (rdečina in otekanje) na mestu infuzije, izpuščaj, srbenje,
- visok krvni tlak, zadihanost, omotičnost, tesnoba, motnje spanja, motnje okušanja, tresenje, mravljinčenje ali odrevenelost rok ali stopal, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, suha usta,
- nizka koncentracija levkocitov in trombocitov,
- nizki koncentraciji magnezija in kalija v krvi. Zdravnik bo spremljal te vrednosti in ustrezno ukrepal,
- zvečanje telesne mase,
- zvečano znojenje,
- zaspanost,
- zamegljen vid, solzenje oči, občutljivost oči na svetlobo,
- nenaden občutek hladu z izgubo zavesti, mlahavost ali kolaps (padec zaradi nenadnega znižanja krvnega tlaka),
- oteženo dihanje s piskanjem ali kašljem,
- koprivnica.

Redki (lahko se pojavijo pri 1 od 1.000 ljudi):

- počasno bitje srca,
- zmedenost,
- redko se lahko pojavijo neobičajni zlomi stegenice, še posebno pri bolnikih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze. Posvetujte se z zdravnikom, če občutite bolečine, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah, saj so to lahko zgodnji znaki možnega zloma stegenice
- intersticijska bolezen pljuč (vnetje tkiva okoli zračnih mešičkov v pljučih),
- simptomi, ki spominjajo na gripo, vključno z artritidom in otekljami sklepov,
- boleča rdečina in/ali oteklina očesa.

Zelo redki (lahko se pojavijo pri 1 od 10.000 ljudi):

- izguba zavesti zaradi nizkega krvnega tlaka,
- hude bolečine v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki bolnika včasih onesposobijo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Accord

Vaš zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vedo, kako je treba zdravilo Zoledronska kislina Accord pravilno shranjevati (glejte poglavje 6).

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo Zoledronska kislina Accord**

- Zdravilna učinkovina je zoledronska kislina. Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine so: manitol, natrijev citrat, voda za injekcije.

Izgled zdravila Zoledronska kislina Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Zoledronska kislina Accord je v obliki tekočega koncentrata v viali. Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline.

Vsaka škatla vsebuje vialo s koncentratom. Zdravilo Zoledronska kislina Accord je na voljo v ovojnicah, ki vsebuje 1 vialo, 4 vialo ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kako zdravilo Zoledronska kislina Accord pripravljate in dajete

- Infuzijsko raztopino, ki vsebuje 4 mg zoledronske kisline, pripravite tako, da koncentrat zdravila Zoledronska kislina Accord (5 ml) razredčite s 100 ml infuzijske raztopine, ki ne vsebuje kalcija ali drugih dvovalentnih kationov. Če je potreben manjši odmerek zdravila Zoledronska kislina Accord, najprej odzemetite ustrezní volumen, kot je navedeno spodaj, in ga nato dodatno razredčite s 100 ml infuzijske raztopine. Da ne bi prišlo do možnih inkompatibilnosti, mora biti infuzijska raztopina, ki se uporablja za razredčenje, bodisi 0,9-odstotna m/v raztopina natrijevega klorida bodisi 5-odstotna m/v raztopina glukoze.

Ne mešajte koncentrata zdravila Zoledronska kislina Accord z raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata.

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Accord:

Odzemetite ustrezní volumen tekočega 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
- Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neparabljeni ostanek raztopine je treba zavreči. Za uporabo je primerna samo bistra raztopina brez delcev in nespremenjene barve. Pri pripravljanju infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike.
 - Kemijska in fizikalna stabilnost je bila dokazana med uporabo 36 ur pri 2-8 ° C. Z mikrobiološkega stališča je razredčeno raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj. Če zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C. Ohlajeno raztopino je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.
 - Raztopino, ki vsebuje zoledronsko kislino, dajemo v obliki ene same 15-minutne intravenske infuzije z ločenim infuzijskim sistemom. Status hidracije bolnikov mora zdravnik oceniti pred in po dajanju zdravila Zoledronska kislina Accord, da se prepriča, da so ustrezno hidrirani.
 - Študije z več vrstami infuzijskih sistemov, izdelanih iz polivinilklorida, polietilena in polipropilena, niso pokazale nezdržljivosti z zdravilom Zoledronska kislina Accord.
 - Ker o združljivosti zdravila Zoledronska kislina Accord z drugimi intravensko dajanimi snovmi ni na voljo nikakršnih podatkov, zdravila Zoledronska kislina Accord ne smete mešati z drugimi zdravili ali snovmi in jo morate vedno dajati po ločenem infuzijskem sistemu.

Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Accord

- Zdravilo Zoledronska kislina Accord shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravilo Zoledronska kislina Accord ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.
- Za shranjevanje neodprte vial niso potrebna posebna navodila.
- Razredčeno infuzijsko raztopino zdravila Zoledronska kislina Accord morate porabiti takoj, da bi preprečili onesnaženje z mikroorganizmi.