

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Hospira 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

Zoledronska kislino smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov. Bolnikom, ki se zdravijo z zoledronska kislino, je treba izročiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

#### Odmerjanje

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

*Odrasli in starejši*

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

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

Pri odločitvi glede preprečevanja 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*

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 zoledronsko kislino pri bolnikih s TIH, ki imajo tudi hudo ledvično okvaro, lahko pride v poštev šele po oceni tveganj in koristi zdravljenja. Bolnike s serumskim kreatininom > 400 µmol/l ali > 4,5 mg/dl so izključili iz kliničnih študij. Pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH), s serumskim kreatininom < 400 µmol/l ali < 4,5 mg/dl, ni potrebno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

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

Pri uvajanju zdravljenja z 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 hudo ledvično okvaro, ki je za to skupino bolnikov opredeljena kot CLcr < 30 ml/min. Bolniki s serumskim kreatininom > 265 µmol/l ali > 3,0 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 30–60 ml/min), priporočajo naslednji odmerek zoledronske kisline (glejte tudi poglavje 4.4):

<b>Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)</b>	<b>Priporočeni odmerek zoledronske kisline*</b>
> 60	4,0 mg zoledronske kisline
50–60	3,5 mg* zoledronske kisline
40–49	3,3 mg* zoledronske kisline
30–39	3,0 mg* zoledronske kisline

\* Odmerke so izračunali tako, da so predpostavili ciljno vrednost AUC 0,66 (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 mg/dl ali < 124 µmol/l), zvišanje za 0,5 mg/dl ali 44 µmol/l;
- pri bolnikih s patološkim izhodiščnim kreatininom (> 1,4 mg/dl ali > 124 µmol/l), zvišanje za 1,0 mg/dl ali 88 µmol/l.

V kliničnih študijah so nadaljevali z zdravljenjem z zoledronsko kislino šele, ko se je koncentracija kreatinina vrnila na raven, ne za več kot 10% višjo od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z 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 Hospira koncentrat za raztopino za infundiranje, nadaljnje razredčeno v 100 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dati v obliki ene intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut.

Pri bolnikih 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 Hospira

Odvzemite ustrezní volumen koncentrata, ki ga potrebujete, kot sledi:

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

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Odvzeto količino koncentrata morate razredčiti v 100 ml sterilne 0,9-odstotne m/v raztopine natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 4.4) 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.

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

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

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino, katerega od difosfonatov ali katerokoli 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 pregledati, 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.

Na voljo so tudi druga zdravila, ki vsebujejo učinkovino zoledronska kislina, in se uporabljajo za zdravljenje osteoporoze in Pagetove bolezni kosti. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Hospira, ne smejo sočasno prejemati teh zdravil ali katerihkoli drugih difosfonatov, saj skupni učinki 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 morebitno tveganje.

Pri odločitvi glede zdravljenja bolnikov z zasevki v kosteh za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov je treba upoštevati, da začne zdravljenje učinkovati šele po 2-3 mesecih.

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 tveganje zmanjša, če odmerek 4 mg zoledronske kisline dajemo več kot 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 hudo izhodiščno okvaro ledvic (v kliničnih preskušanjih opredeljeno s serumskim kreatininom  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  ali  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo - TIH - oziroma s serumskim kreatininom  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  ali  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  pri bolnikih z rakom in zasevki v kosteh) in glede na samo omejene farmakokinetične podatke pri bolnikih s hudo izhodiščno ledvično okvaro (očistek kreatinina  $< 30 \text{ ml/min}$ ), uporabe zoledronske kisline pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ne priporočamo.

## Insuficienca jeter

Ker so za bolnike s hudo 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 zoledronsko kislino 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 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 čeljusti pri posamezniku je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- jakost difosfonata (večje tveganje pri zelo močnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek difosfonata;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (npr. anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kemoterapija, zaviralci angiogeneze (glejte poglavje 4.5), obsevanje vratu in glave, kortikosteroidi;
- bolezni zob v anamnezi, slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, invazivni zobozdravstveni posegi (npr. ekstrakcija zoba) in slabo prilegajoča se zobna proteza.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zoledronsko kislino 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 ustnih razjed 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, lahko stomatološka operacija stanje poslabša. Za bolnike, pri katerih je zobozdravstveni poseg potreben, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitvev 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 zoledronsko kislino, dokler se stanje ne razreši in dokler se ne zmanjša vpliv prispevajajočih dejavnikov tveganja, če je to mogoče doseči.

#### *Osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah*

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate 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 stegenico. O teh primerih so poročali predvsem pri odraslih bolnikih z rakom, ki so se zdravili z zdravilom Zoledronska kislina Hospira.

#### Mišičnoskeletna bolečina

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

#### Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Ti zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

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

### Hipokalcemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, so poročali o hipokalcemiji. Poročali so o razvoju aritmij in nevroloških neželenih učinkih (vključno s konvulzijami, hipestezijo 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 zoledronske kisline 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 zoledronsko kislino je treba izmeriti vrednost kalcija v serumu in odpraviti morebitno hipokalcemijo. Bolniki morajo prejemati zadostno količino kalcija in vitamina D.

### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka. Bolnike, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

To zdravilo lahko razredčimo z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 4.2), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

## **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 izvedli formalnih kliničnih študij 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 zdravila Zoledronska kislina Hospira skupaj z antiangiogenimi zdravili je potrebna previdnost, saj so pri bolnikih, ki so sočasno prejeli navedena zdravila, opažali povečano incidenco osteonekroze čeljustnic.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije z zoledronsko kislino pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zoledronske kisline se ne sme 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 ljudeh. Pri doječih materah 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 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 strojev**

Neželeni učinki, kot na primer omotica in somnolenca, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato je ob uporabi zoledronske kisline potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

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, artralgiijo, mialgiijo, 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**

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti 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).

<b><i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i></b>		
	Pogosti:	anemija
	Občasni:	trombocitopenija, levkopenija
	Redki:	pancitopenija
<b><i>Bolezni imunskega sistema</i></b>		
	Občasni:	preobčutljivostna reakcija



	Redki:	angionevrotični edem
<b><i>Psihiatrične motnje</i></b>		
	Občasni:	anksioznost, motnje spanja
	Redki:	zmedenost
<b><i>Bolezni živčevja</i></b>		
	Pogosti:	glavobol
	Občasni:	omotica, parestezija, disgevizija, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca
	Zelo redki:	konvulzije, hipestezija in tetanija (zaradi hipokalcemije)
<b><i>Očesne bolezni</i></b>		
	Pogosti:	konjunktivitis
	Občasni:	zamegljen vid, skleritis in vnetje orbite
	Redki:	uveitis
	Zelo redki:	episkleritis
<b><i>Srčne bolezni</i></b>		
	Občasni:	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulatorni kolaps
	Redki:	bradikardija, srčna aritmija (zaradi hipokalcemije)
<b><i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i></b>		
	Občasni:	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija
	Redki:	intersticijska bolezen pljuč
<b><i>Bolezni prebavil</i></b>		
	Pogosti:	navzea, bruhanje, zmanjšan apetit
	Občasni:	driska, zapeka, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
<b><i>Bolezni kože in podkožja</i></b>		
	Občasni:	srbenje, izpuščaj (z eritematoznim in makularnim izpuščajem vred), povečano potenje
<b><i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i></b>		
	Pogosti:	bolečine v kosteh, mialgija, artralgijska bolečina po celem telesu
	Občasni:	mišični spazmi, osteonekroza čeljustnic
	Zelo redki:	osteonekroza zunanjšega slušnega kanala (neželeni učinek skupine difosfonatov) in osteonekroza na drugih anatomske lokacijah, vključno s stegenico in kolkom
<b><i>Bolezni sečil</i></b>		
	Pogosti:	ledvična okvara
	Občasni:	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
	Redki:	pridobljen Fanconijev sindrom

<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		
	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 simptom reakcije akutne faze
<b>Preiskave</b>		
	Zelo pogosti:	hipofosfatemija
	Pogosti:	zvišane ravni kreatinina in sečne kisline v krvi, hipokalcemija
	Občasni:	hipomagneziemija, hipokaliemija
	Redki:	hiperkaliemija, hipernatriemija

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Zoledronske kisline povezujejo s poročili o disfunkciji ledvic. V združeni analizi podatkov o varnosti zdravila iz 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 zoledronske kisline, (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 zoledronske kisline 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*

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je zoledronska kislina (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 zobozdravstvenih operativnih posegih.

#### *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 placebom, je bila celokupna incidenca atrijske fibrilacije pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnic). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 1,3 % (pri 51 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 0,6 % (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesja, ki so ga opazili v tem preskušanju, niso opazili v drugih preskušanjih z zoledronske kisline, vključno s preskušnji z zoledronske kisline v odmerku 4 mg vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem, na katerem temelji zvečana incidenca 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  $\leq 3$  dneh po infuziji zoledronske kisline. Omenjeno reakcijo opisujejo tudi z izrazoma "gripi podobni simptomi" in "simptomi po odmerjanju".

### *Atipičen zlom stegenice*

Med izkušnjami v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost je redka):

atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

### *Neželeni učinki zaradi hipokalciemije*

Hipokalciemija 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 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 kateremkoli 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 opažali 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 kot je klinično indicirano.

## **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-apoptično aktivnost pri tumorskih celicah, sinergističen citostatični učinek z drugimi zdravili proti raku, anti-adhezijsko in anti-invazijsko aktivnost.

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

V prvi randomizirani, dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, so primerjali zoledronsko kislino 4 mg s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs - skeletal related events) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina 4 mg je pomembno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli vsaj po en SRE, odložila mediano časa nastopa prvega SRE za > 5 mesecev in zmanjšala letno incidenco dogodkov na bolnika – stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 36 % zmanjšano tveganje za razvoj SREs v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so prejeli zoledronsko kislino 4 mg, so poročali o manjšem povečanju bolečine, kot bolniki, ki so prejeli placebo, razlika pa je postala pomembna v 3., 9., 21. in 24. mesecu. Manj bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino 4 mg, je imelo patološke zlome. Učinki zdravljenja so bili manj izraziti pri bolnikih z blastnimi lezijami. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 2.

V drugi 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 SRE, podaljšala mediano časa do prvega SRE za > 2 meseca in zmanjšala stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 30,7 % zmanjšano tveganje za razvoj SRE v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 3.

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

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

pojav večkratnih dogodkov** (%)						
vrednost p	0,002		NA		NA	

\* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

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

NR ni bil dosežen

NA ne velja za ta primer

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

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

\* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

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

NR ni bil dosežen

NA ne velja za ta primer

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

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

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledronska kislina 4 mg	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	

\* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

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

NR ni bil dosežen

NA ne velja za ta primer

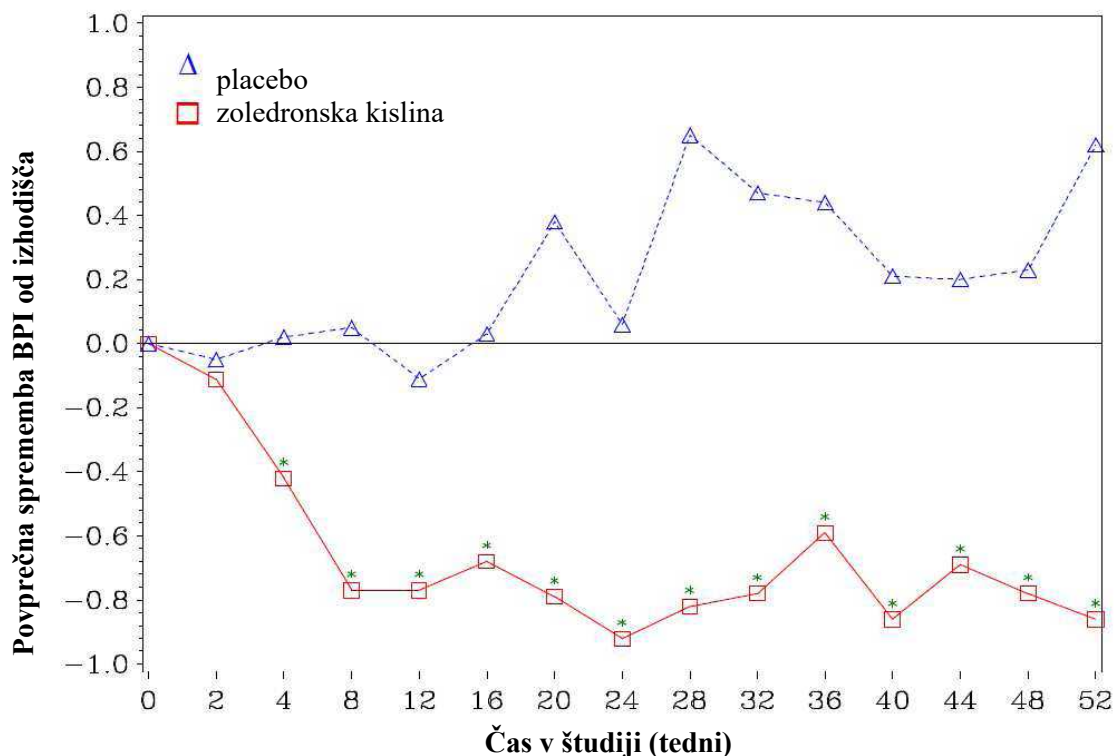
Zoledronska kislino 4 mg so proučevali tudi v dvojno slepem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 228 bolnicah z dokazanimi kostnimi zasevki raka dojke, da bi ocenili učinek 4 mg zoledronske kisline na razmerje pogostnosti SRE, izračunano iz celotnega števila SRE dogodkov (brez hiperkalcemije;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

Pogostnost SRE (dogodki/osebe-leta) je bila 0,628 z zoledronska kislino in 1,096 s placebom. Delež bolnic z vsaj enim SRE (razen hiperkalcemije) je bil v skupini, zdravljeni z zoledronska kislino 29,8 % v primerjavi s skupino s placebom, kjer je bil 49,6 % (p = 0,003). V skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, mediana časa do pojava prvega SRE ob koncu študije še ni bila dosežena, bila je močno 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 zoledronska kislino, so v 4. tednu in vsako naslednjo časovno točko v študiji v primerjavi s placebom opazili statistično pomembno izboljšanje rezultata bolečine (z uporabo vprašalnika BPI (Brief Pain Inventory) (slika 1). Rezultat bolečine za zoledronska kislino je bil

dosledno pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečine pa je spremljal trend zmanjšanja analgetičnega seštevka.

**Slika 1: Povprečne spremembe od izhodišča po rezultatu BPI. Statistično pomembne razlike so označene (\* $p < 0,05$ ) za primerjavo med obema vrstama zdravljenja (4 mg zoledronska kislina v primerjavi s placebom)**



#### 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 dojk (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:

<b>Preglednica 5:</b> Delež bolnikov s popolnim odzivom po dnevih v združenih raziskavah tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)			
	4. dan	7. dan	10. dan
Zoledronska kislina 4 mg (n = 86)	45,3 % (p = 0,104)	82,6 % (p = 0,005)*	88,4 % (p = 0,002)*
Zoledronska kislina 8 mg (n = 90)	55,6 % (p = 0,021)*	83,3 % (p = 0,010)*	86,7 % (p = 0,015)*
Pamidronat 90 mg (n = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

\*vrednosti p v primerjavi s pamidronatom.

Mediana časa do normalne vrednosti kalcija je bila 4 dni. Mediana časa do ponovnega pojava bolezn (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 pomembnih razlik.

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

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) je bil celotni varnostni profil v vseh treh 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 %: 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. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: ( $\geq 1/10$ ), 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).

<b>Preglednica 6:</b> Neželeni učinki, ki so jih opažali pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta <sup>1</sup>		
<b><i>Bolezni živčevja</i></b>		
	Pogosti:	glavobol
<b><i>Srčne bolezni</i></b>		
	Pogosti:	tahikardija
<b><i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i></b>		
	Pogosti:	nazofaringitis
<b><i>Bolezni prebavil</i></b>		
	Zelo pogosti:	bruhanje, navzea
	Pogosti:	bolečine v trebuhu
<b><i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i></b>		
	Pogosti:	bolečine v okončinah, bolečine v sklepih, mišično-skeletne bolečine
<b><i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i></b>		
	Zelo pogosti:	pireksija, utrujenost
	Pogosti:	reakcija akutne faze, bolečina
<b><i>Preiskave</i></b>		
	Zelo pogosti:	hipokalciemija
	Pogosti:	hipofosfatemija

<sup>1</sup> 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, hipokalciemijo 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 referenčnega zdravila, ki vsebuje zoledronsko kislino za vse podskupine 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 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 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  $39 \pm 16$  % 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  $75 \pm 33$  % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje  $84 \pm 29$  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 (huda 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 hudo 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 populacije

#### Pediatrični bolniki

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

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

#### Akutna toksičnost

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

#### Subkronična in kronična toksičnost

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

Najpogostejša ugotovitev v študijah 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 ledvice, 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 učinkov na ledvice 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, vključno z z gastrointestinalnim traktom, jetri, vranico in pljuči, in na mestih intravenskega injiciranja.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

#### Mutagenost in kancerogeni potencial

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

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol  
natrijev citrat  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Da se izognete možnim nezdržljivostim, razredčite koncentrat zdravila Zoledronska kislina Hospira z 0,9-odstotno m/v raztopino natrijevega klorida ali 5-odstotno m/v raztopino glukoze.

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Po redčenju: z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če je zdravstveni delavec ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2 °C – 8 °C. Če je bila raztopina zdravila shranjena v hladilniku, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

6 ml, prozorna steklena viala iz stekla tipa I ali 5 ml plastična viala z zamaškom iz halobutila, prevlečenim s fluoropolimerom, zatesnjena z aluminijastim tesnilom in snemno zaporko.

#### Velikost pakiranja

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

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

Med pripravo infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike. Samo za enkratno uporabo.

Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Zdravstvenim delavcem se odsvetuje odstranjevanje neuporabljenega zdravila Zoledronska kislina Hospira prek gospodinjanskega kanalizacijskega sistema.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

## **8. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. november 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 24. avgust 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## 1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečka s 100 ml raztopine vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

En ml raztopine vsebuje 0,04 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml vsebuje 360 mg natrija na enoto odmerka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

bistra in brezbarvna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zoledronska kislino smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov. Bolnikom, ki se zdravijo z zoledronska kislino, je treba izročiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

#### Odmerjanje

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

#### *Odrasli in starejši*

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

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

Pri odločitvi glede preprečevanja 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 hiperkalciemije (TIH)

### *Odrasli in starejši*

Priporočeni odmerek za hiperkalciemijo (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 hiperkalciemija (TIH):*

Zdravljenje z zoledronsko kislino pri bolnikih s TIH, ki imajo tudi hudo ledvično okvaro, lahko pride v poštev šele po oceni tveganj in koristi zdravljenja. Bolnike s serumskim kreatininom  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  ali  $> 4,5$  mg/dl so izključili iz kliničnih študij. Pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalciemijo (TIH), s serumskim kreatininom  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  ali  $< 4,5$  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 hudo ledvično okvaro, ki je za to skupino bolnikov opredeljena kot CLcr  $< 30$  ml/min. Bolniki s serumskim kreatininom  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  ali  $> 3,0$  mg/dl so bili iz kliničnih preskušanj z zoledronsko kislino izključeni

Bolniki z normalnim delovanjem ledvic (opredeljeno kot CLcr  $> 60$  ml/min), lahko zoledronsko kislino 4 mg/100 ml raztopino za infundiranje prejmejo neposredno brez nadaljnje priprave. Pri bolnikih z zasevki v kosteh, ki imajo pred začetkom zdravljenja blago do zmerno okvaro ledvic (opredeljeno za to skupino bolnikov kot CLcr 30–60 ml/min), priporočajo naslednji zmanjšani odmerek zdravila Zoledronska kislina Hospira (glejte tudi poglavje 4.4):

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

\* Odmerke so izračunali s predvidenim ciljnim AUC 0,66 (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 zdravila Zoledronska kislina Hospira, 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 ( $< 1,4$  mg/dl ali  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), zvišanje za 0,5 mg/dl ali 44  $\mu\text{mol/l}$ ;
- pri bolnikih s patološkim izhodiščnim kreatininom ( $> 1,4$  mg/dl ali  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), zvišanje za 1,0 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 Hospira raztopina za infundiranje je treba dati v obliki ene intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, kar je opredeljeno kot  $CL_{Cr} > 60$  ml/min, zoledronske kisline 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje ni treba dodatno razredčiti.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočeni nižji odmerki zdravila Zoledronska kislina Hospira (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 4.4).

Za pripravo zmanjšanih odmerkov za bolnike z izhodišnim  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min glejte spodnjo preglednico 1. Pred dajanjem odstranite iz vrečke navedeno količino raztopine zdravila Zoledronska kislina Hospira.

**Preglednica 1:** Priprava zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje

Izhodišni očistek kreatinina (ml/min)	Odstranite naslednjo količino zdravila Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje (ml)	Prilagojeni odmerek (mg zoledronske kisline)
50–60	12,0	3,5
40–49	18,0	3,3
30–39	25,0	3,0

Zdravila Zoledronska kislina Hospira se ne sme mešati z drugimi raztopinami za infundiranje in ga je treba dati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

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

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, katerega od difosfonatov ali katerokoli 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 pregledati, 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.

Na voljo so tudi druga zdravila, ki vsebujejo učinkovino zoledronska kislina, in se uporabljajo za zdravljenje osteoporoze in Pagetove bolezni kosti. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Hospira, ne smejo sočasno prejemati zoledronske kisline ali katerikoli drugih difosfonatov, saj skupni učinki 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 morebitno tveganje.

Pri odločitvi glede zdravljenja bolnikov z zasevki v kosteh za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov je treba upoštevati, da začne zdravljenje učinkovati šele po 2-3 mesecih.

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 tveganje zmanjša, če odmerek 4 mg zoledronske kisline dajemo več kot 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 hudo izhodiščno okvaro ledvic (v kliničnih preskušanjih opredeljeno s serumskim kreatininom  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  ali  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo - TIH - oziroma s serumskim kreatininom  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  ali  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  pri bolnikih z rakom in zasevki v kosteh) in glede na samo omejene farmakokinetične podatke pri bolnikih s hudo 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 hudo 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 zoledronsko kislino 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 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 čeljusti pri posamezniku je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- jakost difosfonata (večje tveganje pri zelo močnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek difosfonata;
- sočasna prisotnost raka in drugih bolezni (npr. anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kemoterapija, zaviralci angiogeneze (glejte poglavje 4.5), obsevanje vratu in glave, kortikosteroidi;
- bolezni zob v anamnezi, slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, invazivni zobozdravstveni posegi (npr. ekstrakcija zoba) in slabo prilegajoča se zobna proteza.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zoledronsko kislino 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 ustnih razjed 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, lahko stomatološka operacija stanje poslabša. Za bolnike, pri katerih je zobozdravstveni poseg potreben, 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 zoledronsko kislino, dokler se stanje ne razreši in dokler se ne zmanjša vpliv prispevajočih dejavnikov tveganja, če je to mogoče doseči.

#### *Osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah*

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

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 Hospira.

#### Mišičnoskeletna bolečina

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

#### Atipičen zlom stegenice

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

zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegnenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Ti zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegnenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

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

### Hipokalcemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, so poročali o hipokalcemiji. Poročali so o razvoju aritmij in nevroloških neželenih učinkih (vključno s konvulzijami, hipestezijo 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 zoledronske kisline 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 zoledronsko kislino je treba izmeriti vrednost kalcija v serumu in odpraviti morebitno hipokalcemijo. Bolniki morajo prejemati zadostno količino kalcija in vitamina D.

### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 360 mg natrija na enoto odmerka. To je enako 18 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **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 izvedli formalnih kliničnih študij 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 zdravila Zoledronska kislina Hospira skupaj z antiangiogenimi zdravili je potrebna previdnost, saj so pri bolnikih, ki so sočasno prejeli navedena zdravila, opažali povečano incidenco osteonekroze čeljustnic.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije z zoledronsko kislino pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zoledronske kisline se ne sme 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 ljudeh. Pri doječih materah 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 hipokalciemijo (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 strojev

Neželeni učinki, kot na primer omotica in somnolenca, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato je ob uporabi zoledronske kisline potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

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, artralgiijo, mialgiijo, 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, hipokalciemijo, atrijsko fibrilacijo, anafilaksijo, intersticijsko bolezen pljuč. Pogostnosti vsakega od navedenih ugotovljenih tveganj so prikazane v preglednici 2.

### Tabelarični pregled neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, navedeni v preglednici 2, 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 2**

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti 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).

<b><i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i></b>		
	Pogosti:	anemija
	Občasni:	trombocitopenija, levkopenija
	Redki:	pancitopenija
<b><i>Bolezni imunskega sistema</i></b>		
	Občasni:	preobčutljiva reakcija
	Redki:	angionevrotični edem
<b><i>Psihiatrične motnje</i></b>		
	Občasni:	anksioznost, motnje spanja
	Redki:	zmedenost
<b><i>Bolezni živčevja</i></b>		
	Pogosti:	glavobol
	Občasni:	omotica, parestezija, disgevizija, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca
	Zelo redki:	konvulzije, hipestezija in tetanija (zaradi hipokalcemije)
<b><i>Očesne bolezni</i></b>		
	Pogosti:	konjunktivitis
	Občasni:	zamegljen vid, skleritis in vnetje orbite
	Redki:	uveitis
	Zelo redki:	episkleritis
<b><i>Srčne bolezni</i></b>		
	Občasni:	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulatorni kolaps
	Redki:	bradikardija, aritmija (zaradi hipokalcemije)
<b><i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i></b>		
	Občasni:	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija
	Redki:	intersticijska bolezen pljuč
<b><i>Bolezni prebavil</i></b>		
	Pogosti:	navzea, bruhanje, zmanjšan apetit
	Občasni:	driska, zapeka, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
<b><i>Bolezni kože in podkožja</i></b>		
	Občasni:	srbenje, izpuščaji (z eritematoznim in makularnim izpuščajem vred), povečano potenje
<b><i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i></b>		
	Pogosti:	bolečine v kosteh, mialgija, artralgijska bolečina po celem telesu
	Občasni:	mišični spazmi, osteonekroza čeljustnic

	Zelo redki:	osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželjeni učinek skupine difosfonatov) in osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah, vključno s stegenico in kolkom
<b>Bolezni sečil</b>		
	Pogosti:	ledvična okvara
	Občasni:	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
	Redki:	pridobljen Fanconijev sindrom
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		
	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 simptom reakcije akutne faze
<b>Preiskave</b>		
	Zelo pogosti:	hipofosfatemija
	Pogosti:	zvišane ravni kreatinina in sečne kisline v krvi, hipokalciemija
	Občasni:	hipomagneziemija, hipokaliemija
	Redki:	hiperkaliemija, hipernatriemija

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Zoledronske kisline povezujejo s poročili o disfunkciji ledvic. V združeni analizi podatkov o varnosti zdravila iz 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 zoledronske kisline, (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 zoledronske kisline 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*

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je zoledronska kislina (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 zobozdravstvenih operativnih posegih.

##### *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 placebom, je bila celokupna incidenca atrijske

fibrilacije pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnic). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 1,3% (pri 51 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 0,6% (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesij, ki so jih opazili v tem preskušanju, niso opazili v drugih preskušanjih z zoledronske kislino, vključno s preskušnji z zoledronske kislino v odmerku 4 mg vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem, na katerem temelji zvečana incidenca 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 otekline sklepov. Do navedenih simptomov pride v  $\leq 3$  dneh po infuziji zoledronske kisline. Omenjeno reakcijo opisujejo tudi z izrazoma "gripi podobni simptomi" in "simptomi po odmerjanju".

#### *Atipičen zlom stegenice*

Med izkušnjami v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost je redka):

atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

#### *Neželeni učinki zaradi hipokalcemije*

Hipokalcemija predstavlja pomembno tveganje, ki ga opazajo pri uporabi zoledronske kisline za odobrene indikacije. Po pregledu podatkov kliničnih preskušanj in primerov, ki so jih opazili po prihodu zdravila na trg, je na voljo dovolj dokazov, ki povezujejo zdravljenje z zoledronske kislino, opisane primere 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, 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 kateremkoli 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 hipokalcemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata kot je klinično indicirano.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Zoledronska kislina 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 glede preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredujočimi malignimi boleznimi, ki zajemajo kosti

V prvi randomizirani, dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, so primerjali zoledronska kislino 4 mg s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs - skeletal related events) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina 4 mg je pomembno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli vsaj po en SRE, odložila mediano časa nastopa prvega SRE za > 5 mesecev in zmanjšala letno incidenco dogodkov na bolnika – stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 36 % zmanjšano tveganje za razvoj SREs v skupini, ki je prejela zoledronska kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so prejeli zoledronska kislino 4 mg, so poročali o manjšem povečanju bolečine, kot bolniki, ki so prejeli placebo, razlika pa je postala pomembna 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 3.

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 SRE, podaljšala mediano časa do prvega SRE za > 2 meseca in zmanjšala stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 30,7 % zmanjšano tveganje za razvoj SRE v skupini, ki je prejela zoledronska kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 4.



**Preglednica 3:** Rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom prostate, ki so prejeli hormonsko zdravljenje)

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

\* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

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

NR ni bil dosežen

NA ne velja za ta primer

**Preglednica 4:** Rezultati učinkovitosti (čvrsti tumorji, razen raka dojke in prostate)

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo	zoledronska kislina 4 mg	placebo
n	257	250	257	250	257	250
delež bolnikov s SRE (%)	39	48	16	22	29	34
vrednost p	0,039		0,064		0,173	
mediana časa do SRE (dnevi)	236	155	NR	NR	424	307
vrednost p	0,009		0,020		0,079	
stopnja	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89

obolevnosti skeleta						
vrednost p	0,012		0,066		0,099	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,003		NA		NA	

\* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

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

NR ni bil dosežen

NA ne velja za ta primer

V tretjem randomiziranem, dvojno slepem preskušanju faze III so pri bolnicah/bolnikih z multiplim mielomom ali rakom dojke z vsaj po eno lezijo v kosteh primerjali zoledronsko kislino 4 mg in 90 mg pamidronata vsake 3 do 4 tedne. Rezultati so dokazali, da je zoledronska kislina 4 mg pokazala učinkovitost za preprečevanje SRE, ki je bila primerljiva z učinkovitostjo 90 mg pamidronata. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala pomembno zmanjšanje tveganja za 16 % pri bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli pamidronat. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 5.

<b>Preglednica 5:</b> 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 bolnikov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
vrednost p	0,198		0,653		0,037	
mediana časa do SRE (dnevi)	376	356	NR	714	NR	NR
vrednost p	0,151		0,672		0,026	
stopnja obolevnosti skeleta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
vrednost p	0,084		0,614		0,015	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA

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

\* zajema vertebralne in nevertebralne zlome

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

NR ni bil dosežen

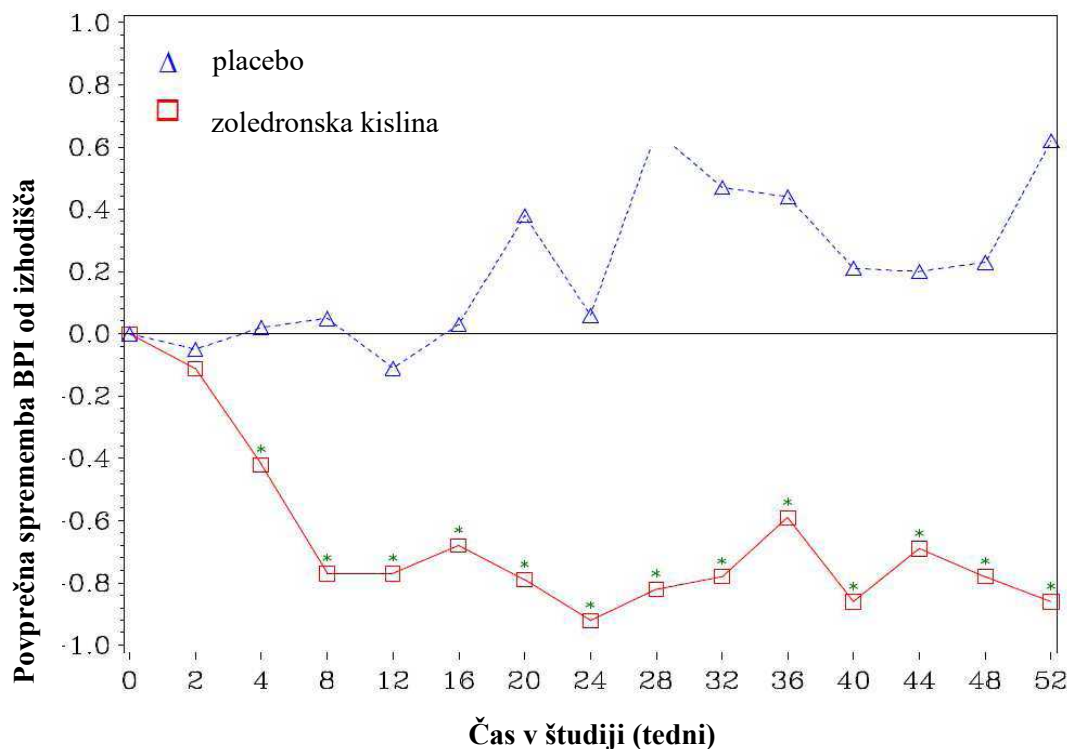
NA ne velja za ta primer

Zoledronska kislina 4 mg so proučevali tudi v dvojno slepem, randomiziranem, s placebo nadzorovanem preskušanju pri 228 bolnicah z dokazanimi kostnimi zasevki raka dojke, da bi ocenili učinek 4 mg zoledronske kisline na razmerje pogostnosti 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 placebo, so bile bolnice razporejene enakomerno.

Pogostnost SRE (dogodki/osebe-leta) je bila 0,628 z zoledronsko kislino in 1,096 s placebo. Delež bolnic z vsaj enim SRE (razen hiperkalcemije) je bil v skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino 29,8 % v primerjavi s skupino s placebo, 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 močno podaljšana v primerjavi s placebo ( $p = 0,007$ ). 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 placebo.

V skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino, so v 4. tednu in vsako naslednjo časovno točko v študiji v primerjavi s placebo opazili statistično pomembno izboljšanje rezultata bolečine (z uporabo vprašalnika BPI (Brief Pain Inventory) (slika 1). Rezultat bolečine za zoledronsko kislino je bil dosledno pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečine pa je spremljal trend zmanjšanja analgetičnega seštevka.

**Slika 1: Povprečne spremembe od izhodišča po rezultatu BPI. Statistično pomembne razlike so označene (\* $p < 0,05$ ) 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 zoledronska 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 6:** Delež bolnikov s popolnim odzivom po dnevih v združenih raziskavah tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

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

\*vrednosti p v primerjavi s pamidronatom.

Mediana časa do normalne vrednosti kalcija je bila 4 dni. Mediana časa do ponovnega pojava bolezni (ponovno zvišanje za albumin korigiranega serumskega kalcija  $\geq 2,9$  mmol/l) je bila pri bolnikih, zdravljenih z zoledronske 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 pomembnih razlik.

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

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) je bil celotni varnostni profil v vseh treh 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 zoledronske 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 zoledronske 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 %: 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 7 so prikazani neželeni učinki, razvrščeni po pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: ( $\geq 1/10$ ), 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).

<b>Preglednica 7:</b> Neželeni učinki, ki so jih opažali pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta <sup>1</sup>		
<b><i>Bolezni živčevja</i></b>		
	Pogosti:	glavobol
<b><i>Srčne bolezni</i></b>		
	Pogosti:	tahikardija
<b><i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i></b>		
	Pogosti:	nazofaringitis
<b><i>Bolezni prebavil</i></b>		
	Zelo pogosti:	bruhanje, navzea
	Pogosti:	bolečine v trebuhu
<b><i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i></b>		
	Pogosti:	bolečine v okončinah, bolečine v sklepih, mišično-skeletne bolečine
<b><i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i></b>		
	Zelo pogosti:	pireksija, utrujenost
	Pogosti:	reakcija akutne faze, bolečina
<b><i>Preiskave</i></b>		
	Zelo pogosti:	hipokalciemija
	Pogosti:	hipofosfatemija

<sup>1</sup> 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, hipokalciemijo in nepojasnjeno tahikardijo kot uporaba pamidronata, vendar se je z nadaljnji infuzijami ta razlika zmanjševala.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij referenčnega zdravila, ki vsebuje zoledronsko kislino za vse podskupine 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 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 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  $39 \pm 16$  % 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  $75 \pm 33$  % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje  $84 \pm 29$  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 (huda 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 hudo 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 populacije

#### Pediatrični bolniki

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Akutna toksičnost

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

### Subkronična in kronična toksičnost

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

Najpogostejša ugotovitev v študijah 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 učinkov na ledvice v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu nameravanemu človeškemu terapevtskemu odmerku ali ki so le-tega presejali. 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.

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

### Mutagenost in kancerogeni potencial

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol  
natrijev citrat  
natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo ne sme priti v stik z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Tega zdravila ne smemo mešati ali dajati intravensko skupaj z drugimi zdravili po isti infuzijski cevki.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta vrečka: 2 leti

Po prvem odprtju: z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga zdravstveni delavec ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2°C – 8°C. Če je bila raztopina zdravila shranjena v hladilniku, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.



#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

100 ml polipropilenske vrečke s polipropilenskim odtržnim vhodom, na katerem je pokrov, z zunanjo ovojnino iz poliestra/polipropilena

##### Velikost pakiranja

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vrečko.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Med pripravo infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike. Samo za enkratno uporabo.

Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Zdravstvenim delavcem se odsvetuje odstranjevanje zdravila Zoledronska kislina Hospira prek gospodinjskega kanalizacijskega sistema.

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

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/12/800/003

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. november 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 24. avgust 2017

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## 1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Hospira 5 mg/100 ml raztopina za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečka s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

bistra in brezbarvna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje Pagetove bolezni kosti pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Preden bolniki dobijo zdravilo Zoledronska kislina Hospira, morajo biti primerno hidrirani. To je posebno pomembno pri starejših ( $\geq 65$  let) in pri bolnikih, ki jemljejo tudi diuretike.

Skupaj z dajanjem zdravila Zoledronska kislina Hospira se priporoča zadostno uživanje kalcija in vitamina D.

Za zdravljenje Pagetove bolezni smejo zoledronsko kislino predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove bolezni kosti. Priporočeni odmerek je ena intravenska infuzija s 5 mg zoledronske kisline. Pri bolnikih s Pagetovo boleznijo je zelo priporočeno zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, in sicer dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zdravila Zoledronska kislina Hospira (glejte poglavje 4.4).

Ponovno zdravljenje Pagetove bolezni: Po začetnem zdravljenju Pagetove bolezni z zoledronsko kislino so pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje, opazili dolgotrajne remisije. Ponovno zdravljenje pomeni dodatno intravensko infundiranje 5 mg zoledronske kisline po enoletnem ali daljšem intervalu od začetnega zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovila. Podatki o ponovnem zdravljenju Pagetove bolezni so omejeni (glejte poglavje 5.1).

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

Zoledronska kislina je kontraindicirana pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 35$  ml/min (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za bolnike z očistkom kreatinina  $\geq 35$  ml/min ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

## *Bolniki z jetrno okvaro*

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

## *Starejši ( $\geq 65$ let)*

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno, ker so vrednosti biološke uporabnosti, porazdelitve in izločanja iz telesa pri starejših bolnikih in mlajših preskušancih podobne.

## *Pediatrična populacija*

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira se ne uporablja pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let. O uporabi pri otrocih, ki so stari manj kot 5 let, ni na voljo nobenih podatkov. Trenutno razpoložljivi podatki o uporabi pri otrocih, ki so stari od 5 do 17 let, so opisani v poglavju 5.1.

## Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira (5 mg v 100 ml raztopine, pripravljene za infuzijo) se aplicira prek infuzijskega sistema s prezačevanjem in sicer počasi s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Za informacije o infundiranju zdravila Zoledronska kislina Hospira glejte poglavje 6.6.

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Zoledronska kislina Hospira, je treba izročiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino, katerega od difosfonatov ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s hipokalcemijo (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara ledvic z očistkom kreatinina  $< 35$  ml/min (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Ledvična funkcija

Uporaba zdravila Zoledronska kislina Hospira pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 35$  ml/min) je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za odpoved pri tej populaciji.

Po dajanju zoledronske kisline so opažali okvare ledvic (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z drugimi dejavniki tveganja, kar vključuje višjo starost bolnika, sočasno uporabo nefrotoksičnih zdravil, diuretično zdravljenje (glejte poglavje 4.5) ali dehidracijo po dajanju zoledronske kisline. Okvaro ledvic so pri bolnikih opažali po prejemu enkratnega odmerka. Pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic ali s katerim od zgoraj navedenih dejavnikov tveganja je redko prišlo do ledvične odpovedi, zaradi katere bi bila potrebna dializa ali bi se končala s smrtnim izzidom.

Da bi zmanjšali tveganje za neželene učinke na ledvice je treba upoštevati naslednje previdnostne ukrepe:

- Pred vsakim odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Hospira je treba izračunati očistek kreatinina glede na dejansko telesno maso po Cockcroft-Gaultovi formuli.
- Pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic je lahko prehodno zvišanje koncentracije kreatinina v serumu bolj izrazito.
- Pri bolnikih s povečanim tveganjem je treba razmisliti o spremljanju koncentracije kreatinina v serumu.
- Pri sočasni uporabi zoledronske kisline z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).
- Pred dajanjem zoledronske kisline morajo biti bolniki, zlasti starejši in tisti, ki jemljejo diuretike, primerno hidrirani.
- Posamezen odmerek zoledronske kisline ne sme presegati 5 mg, infuzija pa mora trajati najmanj 15 minut (glejte poglavje 4.2).

### Hipokalcemija

Že obstoječo hipokalcemijo je treba zdraviti z zadostnim vnosom kalcija in vitamina D še pred uvedbo zdravljenja z zoledronsko kislino (glejte poglavje 4.3). Učinkovito je treba zdraviti tudi druge motnje presnove elektrolitov (kot sta zmanjšano delovanje ostanke občitnice in okvarjena absorpcija kalcija v črevesju). Zdravniki naj pretehtajo potrebo po kliničnem spremljanju teh bolnikov.

Povečana kostna premena je značilnost Pagetove bolezni kosti. Zaradi hitrega začetka delovanja zoledronske kisline na kostno premeno se utegne razviti prehodna hipokalcemija, ki je včasih simptomatska in ki je navadno najbolj izražena v prvih 10 dneh po infuziji zoledronske kisline (glejte poglavje 4.8).

Ob dajanju zoledronske kisline so priporočljivi zadostni vnosi kalcija in vitamina D. Poleg tega je pri bolnikih s Pagetovo boleznijo zelo priporočljivo zagotoviti zadosten dodatek kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zoledronske kisline (glejte poglavje 4.2). Bolnike je treba poučiti o simptomih hipokalcemije in jim med obdobjem tveganja nuditi ustrezno klinično spremljanje. Bolnikom s Pagetovo boleznijo je priporočljivo izmeriti vrednost kalcija v serumu pred infuzijo zoledronske kisline.

Pri bolnikih, ki jemljejo difosfonate, vključno zoledronsko kislino, so redko poročali o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so bolnike občasno onesposobile (glejte poglavje 4.8).

### Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali pri bolnikih, ki so zaradi osteoporoze prejeli zoledronsko kislino po začetku trženja zdravila (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba začetek zdravljenja oziroma ponovno aplikacijo zdravila odložiti. Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Hospira priporočeno opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Za oceno tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic pri bolniku je treba upoštevati naslednje dejavnike:

- jakost delovanja zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje pri močnejših zdravilih), pot uporabe (tveganje je večje pri parenteralnem vnosu) in kumulativni odmerek danih zaviralcev resorpcije kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;

- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje zobne proteze, bolezen zob v anamnezi, invazivni zobozdravstveni posegi, na primer ekstrakcija zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zoledronsko kislino skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine, otekline, slabo celjenje ustnih razjed ali vnetje, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri izvajanju invazivnih zobozdravstvenih posegov, povsem pa se jim je treba izogniti v času blizu termina odmerjanja zoledronske kisline.

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

#### Osteonekroza zunanega slušnega kanala

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

#### Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Ti zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

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

#### Reakcije akutne faze

Opažali so razvoj reakcij akutne faze oziroma simptomov po odmerjanju zdravila, kot so zvišana telesna temperatura, mialgija, gripi podobni simptomi, artralgijska in glavobol, ki so se večinoma pojavili v prvih treh dneh po odmerjanju zoledronske kisline.

Reakcije akutne faze so v nekaterih primerih lahko resne ali dolgotrajne. Incidenco simptomov po odmerjanju je mogoče znižati z dajanjem paracetamola ali ibuprofena kmalu po odmerjanju zoledronske kisline. Poleg tega je priporočljivo zdravljenje odložiti, če je bolnik klinično nestabilen zaradi akutnega zdravstvenega stanja in bi reakcija akutne faze lahko predstavljala resen problem (glejte poglavje 4.8).

## Splošno

Obstajajo druga zdravila, ki vsebujejo učinkovino zoledronska kislina in se uporabljajo za onkološke indikacije. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Hospira, ne smejo sočasno prejemati teh zdravil ali katerihkoli drugih difosfonatov, saj ni znano, kako navedena zdravila delujejo v kombinaciji.

## Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka. Bolnike, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Zoledronska kislina se sistemsko ne presnavlja ter *in vitro* ne vpliva na encime citokroma P450 pri človeku (glejte poglavje 5.2). Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine v plazmi (vezana je približno v 43 - 55 %) zato interakcije, ki bi bile posledica izrinjanja zdravil, pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

Zoledronska kislina se izloča iz telesa skozi ledvice. Kadar uporabljamo zoledronska kislino skupaj z zdravili, ki lahko znatno vplivajo na delovanje ledvic (npr. z aminoglikozidi ali diuretiki, ki lahko povzročijo dehidracijo), je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvaro ledvic lahko pride do povečane sistemske izpostavljenosti sočasnim zdravilom, ki se izločajo predvsem preko ledvic.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Uporaba zdravila Zoledronska kislina Hospira ni priporočena pri ženskah v rodni dobi.

#### Nosečnost

Uporaba zdravila Zoledronska kislina Hospira v nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije z zoledronska kislino pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, med drugim tudi malformacije (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

#### Dojenje

Uporaba zdravila Zoledronska kislina Hospira v času dojenja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko pri ljudeh.

#### 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 prekinitev študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče določiti dejanskega vpliva zoledronske kisline na plodnost pri ljudeh.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Neželeni učinki, kot je na primer omotica, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Delež vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, je bil po prvi infuziji 44,7 %, po drugi infuziji 16,7 %, po tretji infuziji pa 10,2 %. Po prvi infuziji so bile incidence posameznih neželenih učinkov naslednje: zvišana telesna temperatura (17,1 %), mialgija (7,8 %), gripi podobni simptomi (6,7 %), artralgijska (4,8 %) in glavobol (5,1 %), glejte reakcije "akutne faze" spodaj.

### Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki v preglednici 1 so razvrščeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu 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). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 1**

<b><i>Infekcijske in parazitske bolezni</i></b>	<i>občasni</i>	gripa, nazofaringitis
<b><i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i></b>	<i>občasni</i>	anemija
<b><i>Bolezni imunskega sistema</i></b>	<i>pogostnost neznana**</i>	preobčutljivostne reakcije, vključno z redkimi primeri bronhospazma, urtikarije in angioedema in z zelo redkimi primeri anafilaktične reakcije/šoka
<b><i>Presnovne in prehranske motnje</i></b>	<i>pogosti</i>	hipokalcemija*
	<i>občasni</i>	zmanjšan apetit
	<i>redki</i>	hipofosfatemija
<b><i>Psihiatrične motnje</i></b>	<i>občasni</i>	nespečnost
<b><i>Bolezni živčevja</i></b>	<i>pogosti</i>	glavobol, omotica
	<i>občasni</i>	letargija, parestezija, somnolenca, tremor, sinkopa, motnje okušanja
<b><i>Očesne bolezni</i></b>	<i>pogosti</i>	očesna hiperemija
	<i>občasni</i>	konjunktivitis, bolečina v očesu
	<i>redki</i>	uveitis, episkleritis, iritis
	<i>pogostnost neznana**</i>	vnetje beločnice in vnetje vek
<b><i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i></b>	<i>občasni</i>	vrtočlavlava
<b><i>Srčne bolezni</i></b>	<i>pogosti</i>	atrijska fibrilacija
	<i>občasni</i>	palpitacije
<b><i>Žilne bolezni</i></b>	<i>občasni</i>	hipertenzija, zardevanje
	<i>pogostnost neznana**</i>	hipotenzija (pri nekaterih od the bolnikov so bili že prej prisotni dejavniki tveganja)
<b><i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i></b>	<i>občasni</i>	kašelj, dispneja

<b>Bolezni prebavil</b>	<i>pogosti</i>	navzea, bruhanje, driska
	<i>občasni</i>	dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, obstipacija, suha usta, vnetje požiralnika, zobobol, gastritis <sup>#</sup>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<i>občasni</i>	izpuščaj, čezmerno znojenje, srbenje, eritem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<i>pogosti</i>	mialgija, artralgija, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah
	<i>občasni</i>	bolečina v vratu, mišičnoskeletna okorelost, otekanje sklepov, mišični spazmi, mišičnoskeletna bolečina v prsnem košu, mišičnoskeletna bolečina, okorelost sklepov, artritis, šibkost mišic
	<i>redki</i>	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice† (za difosfonate značilen neželeni učinek)
	<i>zelo redki</i>	osteonekroza zunanega slušnega kanala (neželeni učinek skupine difosfonatov)
	<i>pogostnost neznana**</i>	osteonekroza čeljustnice (glejte poglavji 4.4 in 4.8 Učinki po skupinah)
<b>Bolezni sečil</b>	<i>občasni</i>	zvišana vrednost kreatinina v krvi, polakisurija, proteinurija
	<i>pogostnost neznana*</i>	okvara ledvic; pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z drugimi dejavniki tveganja, kot so višja starost bolnika, sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil, diuretičnega zdravljenja ali dehidracija v času po infuziji, so poročali o redkih primerih odpovedi ledvic, pri kateri je potrebna dializa, in redkih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavek Učinki po skupinah)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<i>zelo pogosti</i>	zvišana telesna temperatura
	<i>pogosti</i>	gripi podobna bolezen, mrzlica, utrujenost, astenija, bolečine, splošno slabo počutje, reakcija na mestu injiciranja
	<i>občasni</i>	periferni edemi, žeja, reakcija akutne faze vnetja, nekardiogena bolečina v prsnem košu
	<i>pogostnost neznana**</i>	dehidracija zaradi reakcij akutne faze (simptomov po odmerjanju, kot so zvišana telesna temperatura, bruhanje in driska)
<b>Preiskave</b>	<i>pogosti</i>	zvišana vrednost C-reaktivnega proteina
	<i>občasni</i>	znižana vrednost kalcija v krvi
<sup>#</sup> pri bolnikih, ki so sočasno jemali glukokortikoide. <sup>*</sup> pogosto samo pri Pagetovi bolezni.		



\*\* na podlagi postmarketinških poročil; pogostnostni ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.  
† ugotovljeno z izkušnjami v obdobju po prihodu zdravila na trg.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Atrijska fibrilacija*

V študiji HORIZON – ključni študiji zlomov (Pivotal Fracture Trial [PFT], glejte poglavje 5.1) je bila skupna incidenca atrijske fibrilacije pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnikov), pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnikov). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen učinek, je bil pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, višji (1,3 %) (pri 51 od 3.862 bolnikov) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,6 %) (pri 22 od 3.852 bolnikov). Mehanizem, na katerem temelji višja incidenca atrijske fibrilacije, ni znan. V preskušanih osteoporoze (v PFT, v študiji HORIZON – študiji ponovnih zlomov (Recurrent Fracture Trial [RFT]) sta bili združeni incidenti atrijske fibrilacije primerljivi med zoledronsko kislino (2,6 %) in placebom (2,1 %). Združeni incidenti atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen učinek, sta bili 1,3 % pri zoledronski kislini in 0,8 % pri placebu.

### Učinki po skupinah

#### *Okvara ledvic*

Zoledronsko kislino povezujejo z okvaro ledvic ki se kaže kot poslabšanje delovanja ledvic (zvišanje vrednosti kreatinina v serumu) in v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Po uporabi zoledronske kisline so opazili okvaro ledvic, posebno pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z dodatnimi dejavniki tveganja (npr. višja starost bolnika, onkološki bolniki s kemoterapijo, spremljajoča nefrotoksična zdravila, spremljajoče diuretično zdravljenje, huda dehidracija). Večina teh bolnikov je prejela odmerek 4 mg vsake 3-4 tedne, težave pa so opazili tudi pri bolnikih po enem samem odmerku.

V kliničnih preskušanih pri osteoporozi sta bili v treh letih sprememba očistka kreatinina (ki so jo merili enkrat letno pred odmerjanjem) in incidenca odpovedi ter okvare ledvic primerljivi med skupinama z zoledronsko kislino in s placebom. V prvih 10 dneh po odmerjanju je prišlo do prehodnega zvišanja vrednosti kreatinina v serumu pri 1,8 % bolnikov v skupini z zoledronsko kislino v primerjavi z 0,8 % bolnikov v skupini s placebom.

#### *Hipokalcemija*

V kliničnih preskušanih pri osteoporozi je pri 0,2 % bolnikov prišlo do opaznega znižanja koncentracij kalcija v serumu (manj kot 1,87 mmol/l) po aplikaciji zoledronske kisline. Simptomatskih primerov hipokalcemije niso opazili.

V preskušanih zdravljenja Pagetove bolezni so opazili simptomatsko hipokalcemijo pri približno 1 % bolnikov, pri katerih je tudi izzvenela.

Na podlagi laboratorijskih preiskav so ugotovili, da je do prehodnega asimptomatskega znižanja koncentracij kalcija pod okvir normalnih referenčnih vrednosti (pod 2,10 mmol/l) prišlo pri 2,3 % bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino v obsežnem kliničnem preskušanju, v primerjavi z 21 % pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino v preskušanih zdravljenja Pagetove bolezni. Pogostnost hipokalcemije je bila pri nadaljnjih infuzijah precej nižja.

V preskušanju zdravljenja postmenopavzalne osteoporoze, v preskušanju preventive kliničnih zlomov po zlomu kolka in v preskušanih zdravljenja Pagetove bolezni so vsi bolniki prejeli ustrezne dodatke vitamina D in kalcija (glejte tudi poglavje 4.2). V preskušanju za preprečevanje kliničnih zlomov po nedavnem zlomu kolka niso rutinsko merili ravni vitamina D, vendar je večina bolnikov pred dajanjem zoledronske kisline prejela začetni odmerek vitamina D (glejte poglavje 4.2).

### *Lokalne reakcije*

V obsežnem kliničnem preskušanju so po odmerjanju zoledronske kisline poročali o lokalnih reakcijah, kot so rdečina, oteklina in/ali bolečina (0,7 %).

### *Osteonekroza čeljustnic*

O osteonekrozi čeljusti so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, vključno z zoledronsko kislino (glejte poglavje 4.4). V obsežnem kliničnem preskušanju s 7.736 bolniki so o osteonekrozi čeljustnic poročali pri enem bolniku, ki je prejemal zoledronsko kislino, in pri enem bolniku, ki je prejemal placebo. O osteonekrozi čeljustnic so poročali tudi v okviru uporabe v času trženja zoledronske kisline.

### *Reakcije akutne faze*

Skupni odstotki bolnikov, ki so po odmerjanju zoledronske kisline navajali reakcije akutne faze oziroma simptome po odmerjanju zdravila (vključno z resnimi primeri), so naslednji (pogostnosti po podatkih iz študije zdravljenja postmenopavzalne osteoporoze): zvišana telesna temperatura (18,1 %), mialgija (9,4 %), gripi podobni simptomi (7,8 %), artralgijska (6,8 %) in glavobol (6,5 %). Ti simptomi so se večinoma pojavljali v prvih 3 dneh po odmerjanju zoledronske kisline, večinoma so bili blago do zmerno izraženi in so izzveneli v treh dneh od takrat, ko so se pojavili. Pri nadaljnjih letnih odmerjanjih zoledronske kisline se je incidenca teh simptomov zmanjševala. V manjši študiji so bili odstotki bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, nižji (po prvi infuziji 19,5 %, po drugi infuziji 10,4 % in po tretji 10,7 %), pri čemer so za preprečevanje neželenih učinkov uporabljali profilaktična zdravila (glejte poglavje 4.4).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem so omejene. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih, je treba skrbno spremljati. Klinično pomembno hipokalcemijo, ki je posledica prevelikega odmerka, lahko odpravimo z dodatkom peroralnega kalcija in/ali intravensko infuzijo kalcijevega glukonata.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

Zoledronska kislina spada v skupino difosfonatov, ki vsebujejo dušik, in deluje primarno na kost. Je zaviralec resorpcije kosti, ki jo povzročajo osteoklasti.

#### Farmakodinamični učinki

Difosfonati delujejo selektivno na kosti zaradi svoje velike afinitete do mineralizirane kosti.

Najbolj pomembno molekularno ciljno mesto zoledronske kisline v osteoklastu je encim farnezil pirofosfat-sintaza. Dolgotrajno delovanje zoledronske kisline je mogoče pripisati veliki vezavni afiniteti do aktivnega mesta na farnezil pirofosfat-sintazi in močni vezavni afiniteti do kostnih mineralov.

Zdravljenje z zoledronsko kislino je hitro znižalo stopnjo pregradnje kosti z zvišanih postmenopavzalnih vrednosti; koncentracije označevalcev resorpcije so bile najnižje po 7 dneh, koncentracije označevalcev nastajanja kosti pa po 12 tednih. Po tem so se koncentracije kostnih označevalcev stabilizirale v premenopavzalnem okviru. Pri ponovljenem odmerjanju enkrat letno ni prišlo do progresivnega zniževanja koncentracij označevalcev pregradnje kosti.

#### Klinična učinkovitost pri zdravljenju Pagetove bolezni kosti

Zoledronsko kislino so proučevali pri bolnicah in bolnikih, starejših od 30 let, z rentgenološko potrjeno primarno blago do zmerno Pagetovo boleznijo kosti (mediana aktivnost alkalne fosfataze v serumu je bila 2,6 do 3-krat večja od zgornje meje starostno specifičnega normalnega referenčnega območja v času vstopa v študijo).

V dveh 6-mesečnih primerjalnih preskusih se je ena infuzija 5 mg zoledronske kisline izkazala za bolj učinkovito kot dvomesečna uporaba 30 mg risedronata na dan. Po 6 mesecih je zoledronska kislina pokazala 96-odstotno (169/176) oziroma 89-odstotno odzivnost (156/176) oziroma pogostost normalizacije vrednosti serumske alkalne fosfataze (SAP) v primerjavi s 74 % (127/171) oziroma 58 % (99/171) pri risedronatu (v vseh primerih  $p < 0,001$ ).

V združenih rezultatih so po 6 mesecih za zoledronsko kislino in risedronat ugotovili podobno zmanjšanje rezultatov ugotavljanja intenzivnosti bolečine in njenega oviranja vsakdanjih aktivnosti glede na izhodišče.

Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje v 6-mesečni osnovni študiji, so veljali za primerne za podaljšano spremljanje. Od 153 bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino, in 115 bolnikov, zdravljenih z risedronatom, ki so bili vključeni v študijo podaljšanega opazovanja, je bil po povprečnem trajanju spremljanja 3,8 let od časa odmerjanja delež bolnikov, ki so zaključili svoje sodelovanje v podaljšanem obdobju opazovanja, ker so potrebovali ponovno zdravljenje (po presoji zdravnika), večji v skupini bolnikov, ki so prejeli risedronat, (48 bolnikov oziroma 41,7 %) kot v skupini bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino (11 bolnikov oziroma 7,2 %). Povprečen čas od začetnega zdravljenja do prekinitve sodelovanja v podaljšanem obdobju opazovanja zaradi potrebe po ponovnem zdravljenju Pagetove bolezni je bil daljši pri uporabi zoledronske kisline (7,7 let) kot pri uporabi risedronata (5,1 let).

Šest bolnikov, pri katerih je prišlo do terapevtskega odziva 6 mesecev po zdravljenju z zoledronsko kislino, kasneje v obdobju podaljšanega spremljanja pa do recidiva bolezni, je ponovno prejelo zoledronsko kislino, pri čemer je interval med začetnim in ponovnim zdravljenjem v povprečju znašal 6,5 let. Pri petih od teh šestih bolnikov je bila vrednost alkalne fosfataze v serumu po 6 mesecih v okviru normalnih vrednosti (po principu zadnje izmerjene vrednosti prenesene naprej (Last Observation Carried Forward, LOCF)).

Histologijo kosti so ovrednotili pri 7 bolnikih s Pagetovo boleznijo 6 mesecev po zdravljenju s 5 mg zoledronske kisline. Rezultati biopsije kosti so pokazali, da je kost normalne kvalitete brez znakov okvare remodeliranja ali motenj mineralizacije. Dobljeni rezultati so se skladali z dokazi biokemijskih označevalcev normalizacije kostne premene.

#### Pediatrična populacija

Randomizirano, dvojno slepo in s placebom kontrolirano študijo so izvedli pri pediatričnih bolnikih v starosti od 5 do 17 let, ki so prejeli glukokortikoide in so imeli zmanjšano mineralno gostoto kosti (vrednost Z mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice  $-0,5$  ali manj) in zlom ob majhni poškodbi oziroma zaradi krhkosti kosti. Populacija bolnikov, ki so bili randomizirani v tej študiji (populacija z

namenom zdravljenja, populacija ITT (ITT- intention to treat)), je vključevala bolnike z več podvrstami revmatičnih bolezni, bolnike z vnetno boleznijo črevesa ali z Duchennovo mišično distrofijo. Načrtovano je bilo, da bo v študijo vključenih 92 bolnikov, vendar so vključili in randomizirali samo 34 bolnikov, in sicer tako, da so eno leto prejeli bodisi zoledronsko kislino 0,05 mg/kg (največ 5 mg) z intravensko infuzijo dvakrat na leto ali placebo. Vsi bolniki so morali kot osnovno zdravljenje jemati vitamin D in kalcij.

Infundiranje zoledronske kisline je povzročilo povečanje povprečne razlike najmanjših kvadratov vrednosti Z mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice za 0,41 pri meritvi po 12 mesecih od izhodiščne vrednosti v primerjavi z uporabo placeba (95-odstotni interval zaupanja: 0,02, 0,81; 18 oziroma 16 bolnikov). Po 6 mesecih zdravljenja ni bilo opaziti nobenega vpliva na vrednost Z mineralne kostne gostote ledvene hrbtenice. Po 12 mesecih so v skupini z zoledronsko kislino opazili statistično značilno ( $p < 0,05$ ) nižje koncentracije treh označevalcev pregradnje kosti (N-končnega propeptida kolagena tipa I - P1NP, kostno specifične alkalne fosfataze - BSAP in navzkrižnega N-končnega telopeptida - NTX) kot v skupini s placebom. Po 6 in po 12 mesecih niso opazili statistično značilnih razlik celotne telesne mineralne gostote kosti (*total body bone mineral content*) med bolniki, ki so prejeli zoledronsko kislino, in tistimi, ki so prejeli placebo. Pri otrocih v dobi rasti skeleta ni jasnih dokazov, ki bi potrjevali obstoj povezave med spremembami mineralne gostote kosti in preprečevanjem zlomov.

V skupini z zoledronsko kislino niso opazili novih zlomov vretenc v primerjavi z dvema novima zlomoma v skupini s placebom.

Neželeni učinki po prejemu infuzije zoledronske kisline, o katerih so najbolj pogosto poročali, so bili artralgijska (28 %), zvišana telesna temperatura (22 %), bruhanje (22 %), glavobol (22 %), navzea (17 %), mialgijska (17 %), bolečine (17 %), driska (11 %) in hipokalcemija (11 %).

O resnih neželenih dogodkih je poročalo več bolnikov iz skupine z zoledronsko kislino kot iz skupine s placebom (5 bolnikov [27,8 %] v primerjavi z 1 bolnikom [6,3 %]).

V 12-mesečnem odprtem podaljšanju zgoraj omenjene osnovne študije niso opazili novih kliničnih zlomov, do novega morfometrično opredeljenega zloma vretenca pa je prišlo pri 2 bolnikih (pri enem bolniku iz vsake od obeh študijskih skupin v osnovni študiji: v skupini z zoledronsko kislino pri 1/9 bolnikov, kar je 11,1 %, in v skupini s placebom pri 1/14 bolnikov, kar je 7,1 %). Pri tem niso zaznali novih tveganj glede varnosti.

Iz navedenih študij ni bilo mogoče pridobiti podatkov o dolgoročni varnosti pri tej skupini bolnikov.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zoledronsko kislino za vse podskupine pediatrične populacije s Pagetovo boleznijo kosti (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Enkratne in večkratne 5-minutne in 15-minutne infuzije po 2, 4, 8 in 16 mg zoledronske kisline so pri 64 bolnikih dale naslednje farmakokinetične podatke, za katere so ugotovili, da so neodvisni od odmerka.

### Porazdelitev

Po začetku infundiranja zoledronske kisline so se koncentracije učinkovine v plazmi hitro zvišale, dosegle ob koncu infundiranja vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na < 10 % najvišje dosežene vrednosti po 4 urah in na < 1 % najvišje dosežene vrednosti po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno obdobje zelo nizkih koncentracij, ki niso presegle 0,1 % najvišje vrednosti.

## Izločanje

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 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 zdravila, danih vsakih 28 dni, se učinkovina ni kopičila v plazmi. Obe zgodnji obdobji prisotnosti zdravila v obtoku ( $\alpha$  in  $\beta$ , z zgoraj navedenima vrednostma  $t_{1/2}$ ) sta po vsej verjetnosti obdobji hitrega privzema v kostnino in izločanja preko ledvic.

Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se izloči v urin  $39 \pm 16$  % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. V kostno tkivo se vežejo vsi difosfonati, verjetno zaradi svoje zgradbe, ki je podobna pirofosfatu. Zoledronska kislina se, tako kot drugi difosfonati, zelo dolgo zadržuje v kosteh. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se izloča iz telesa skozi ledvice. Celotni sistemski očistek je  $5,04 \pm 2,5$  l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa ali telesna masa. Pokazali so, da je variabilnost plazemskega očistka zoledronske kisline med preskušanci 36 %, pri posameznem preskušancu pa 34 %. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infundiranja, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa.

## Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Študij medsebojnega delovanja z zoledronske kislino in drugimi zdravili niso izvedli. Ker človek ne presnavlja zoledronske kisline in ker so ugotovili, da ta učinkovina v manjši meri ali pa sploh ne deluje kot neposredno delujoči in/ali ireverzibilni, od presnove odvisni, zaviralec encimov P450, ni verjetno, da bi zoledronska kislina zmanjšala presnovni očistek snovi, ki se presnavljajo prek encimskega sistema citokrom P450. Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine plazme (vezana je približno v 43-55 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Zato interakcije, ki bi bile posledica izrivanja zdravil, pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

## Posebne skupine bolnikov (glejte poglavje 4.2)

### *Okvara ledvic*

Ledvični očistek zoledronske kisline je bil postavljen v soodnosnost z očistkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal  $75 \pm 33$  % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih kazal povprečje  $84 \pm 29$  ml/min (razpon od 22 do 143 ml/min). Majhno zvečanje  $AUC_{(0-24hr)}$  za okrog 30 do 40 %, ki so ga opazili pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim ledvičnim delovanjem, in odsotnost kopičenja zdravila ob večkratnih odmerkih, ne glede na ledvično delovanje, kažeta, da prilagajanje odmerka zoledronske kisline pri blagi ( $Cl_{cr} = 50$  do 80 ml/min) in zmerni ledvični okvari z znižanim očistkom kreatinina do 35 ml/min ni potrebno. Uporaba zoledronske kisline je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 35$  ml/min) kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za odpoved ledvic pri tej populaciji.

## **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. Psi, ki so jim v študijah infundirali enkratne odmerke, so dobro in brez učinkov na ledvice prenašali odmerek 1,0 mg/kg (6-kratna priporočena terapevtska izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC), infundiran v času 15 minut.

### Subkronična in kronična toksičnost

V študijah z intravenskim infundiranjem so dokazali ledvično prenosljivost za zoledronske kislino pri podganah, ki so jim dajali odmerek 0,6 mg/kg v 15-minutnih infuzijah v 3-dnevni presledkih

(kumulativni odmerek je ustrezal ravnem AUC, ki so bile približno 6-krat večje od terapevtske izpostavljenosti pri človeku). Psi pa so dobro prenesli pet 15-minutnih infuzij po 0,25 mg/kg, danih v 2- do 3-tedenskih presledkih (kumulativni odmerek, ki je ustrezal 7-kratni terapevtski izpostavljenosti pri človeku). V študijah z intravenskimi bolusi so se odmerki, ki so jih živali dobro prenašale, zmanjševali s podaljševanjem študije: odmerek 0,2 oziroma 0,02 mg/kg na dan so podgane in psi dobro prenašali 4 tedne, medtem ko so tako podgane kot psi 52 tednov dolgo dajanje zdravila dobro prenašali le v odmerku 0,01 mg/kg oziroma 0,005 mg/kg:

Dolgotrajno večkratno dajanje pri kumulativnih izpostavljenostih, ki močno presegajo največjo nameravano izpostavljenost pri človeku, je povzročilo toksikološke učinke v drugih organih, vključno z gastrointestinalnim traktom in jetri, in na mestu intravenske aplikacije. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Najpogostnejša ugotovitev v študijah s ponavljajočimi se odmerki je bila, da se je povečala primarna spongioza v metafizah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih. Ta podatek odraža farmakološko protiresorpcijsko aktivnost učinkovine.

### Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije teratogenosti so opravili pri dveh živalskih vrstah, pri obeh s subkutano uporabo. Teratogenost so ugotovili pri podganah v odmerkih  $\geq 0,2$  mg/kg, ki se je kazala v obliki zunanjih, visceralnih in skeletnih malformacij. Distocijo so ugotovili pri najnižjem odmerku (0,01 mg/kg telesne mase), ki so ga preskušali pri podganah. Pri kuncih niso opazili teratogenih učinkov ali učinkov na zarodek ali plod, čeprav je bila toksičnost za mater pri odmerku 0,1 mg/kg znatna zaradi znižanih koncentracij kalcija v serumu.

### 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  
natrijev citrat  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

To zdravilo ne sme priti v stik z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Zdravila Zoledronska kislina Hospira ne smete mešati ali dajati intravensko skupaj z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta vrečka: 2 leti

Po odprtju: 24 ur pri 2 °C – 8 °C

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga zdravstveni delavec ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2 °C do 8 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

100 ml polipropilenske vrečke s polipropilenskim odtržnim vhodom, na katerem je pokrov, z zunanjo ovojnino iz poliestra/polipropilena

### Velikost pakiranja

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vrečko.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Samo za enkratno uporabo.

Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Če je bila raztopina zdravila shranjena v hladilniku, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo. Med pripravo infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/12/800/004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. november 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 24. avgust 2017

## **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, ODGOVOREN 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, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept 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 OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (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).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil uvedbo opozorilne kartice za bolnika z opozorili glede osteonekroze čeljustnic.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA 1 VIALO ZA POSAMIČNO PAKIRANJE**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

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

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi manitol, natrijev citrat in vodo za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
4 mg/5 ml  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Samo za intravensko uporabo.  
Pred infundiranjem razredčite.  
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  
Po redčenju stabilno 24 ur pri 2 °C – 8 °C

**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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**12. ŠTEVILKI DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**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 NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Zoledronska kislina Hospira 4 mg/5 ml sterilni koncentrat  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

**6. DRUGI PODATKI**

Pred infundiranjem razredčite.

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA 1 VREČKO ZA POSAMIČNO PAKIRANJE**

**1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje  
zoledronska kislina

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

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

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi manitol, natrijev citrat, vodo za injekcije in natrijev klorid.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje  
4 mg/100 ml (*v okencu*)  
1 intravenska vrečka

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Samo za intravensko uporabo.  
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

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

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

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/12/800/003

**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 NA VREČKI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml (*v okencu*) raztopina za infundiranje  
zoledronska kislina  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

*(vključeno v besedilu v poglavju 1)*

**6. DRUGI PODATKI**

Pfizer Europe MA EEIG

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA 1 VREČKO ZA POSAMIČNO PAKIRANJE**

**1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Hospira 5 mg/100 ml raztopina za infundiranje  
zoledronska kislina

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena vrečka s 100 ml vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje  
1 intravenska vrečka

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Samo za intravensko uporabo.  
Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Po odprtju: 24 ur pri 2 °C – 8 °C.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

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

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

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/12/800/004

**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 NA VREČKI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Zoledronska kislina Hospira 5 mg/100 ml (*na okencu*) raztopina za infundiranje  
zoledronska kislina  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

*( vključeno v besedilu v poglavju 1 )*

**6. DRUGI PODATKI**

Pfizer Europe MA EEIG

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

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

**Pred začetkom uporabe 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 katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

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

#### **1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Hospira in za kaj ga uporabljamo**

Učinkovina v zdravilu Zoledronska kislina Hospira 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 Hospira**

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

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

#### **Zdravila Zoledronska kislina Hospira ne smete dobiti:**

- če dojite,
- če ste alergični na zoledronsko kislino, drug difosfonat (skupina snovi, ki ji pripada zoledronska kislina) ali katerikoli sestavino zdravila Zoledronska kislina Hospira (navedeno v poglavju 6).

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Predn dobite zdravilo Zoledronska kislina Hospira, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste v preteklosti imeli **težave z ledvicami**.
- če imate ali ste v preteklosti imeli **bolečino, oteklino ali odrevenelost** v čeljusti, če čutite težo v čeljusti ali se vam maje zob. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Hospira opravite zobozdravstveni pregled.
- če vam zobozdravnik **zdravi zobe** ali boste imeli zobozdravstveno operacijo, mu povejte, da prejimate zdravilo Zoledronska kislina Hospira in obvestite svojega zdravnika o zdravljenju zob.

V času zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Hospira morate skrbeti za dobro ustno higieno

(kar vključuje redno čiščenje zob) in redno hoditi na rutinske preglede k zobozdravniku.

Zdravnika in zobozdravnika morate obvestiti takoj, če pride do kakršnihkoli težav v ustih oziroma z zobmi, na primer do majanja zoba, bolečin ali otekline, neceljenja ran ali vnetja, saj so to lahko znaki stanja, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnic.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo in/ali obsevanjem, ki jemljejo steroide, imajo zobozdravstveno operacijo, ki nimajo redne zobozdravstvene oskrbe, ki imajo obolenje dlesni, ki kadijo ali ki so se v preteklosti zdravili z difosfonati (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje obolenj kosti), je lahko tveganje za pojav osteonekroze čeljustnic večje.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zoledronsko kislino, 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 Hospira. Prejeli boste dodaten kalcij in vitamin D v ustreznem odmerku.

### **Bolniki, stari 65 let ali več**

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira se lahko daje bolnikom, starim 65 let in več. Ni dokazov, ki bi nakazovali, da so potrebni posebni previdnostni ukrepi.

### **Otroci in mladostniki**

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

### **Druga zdravila in zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

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

- aminoglikozide (zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje hudih okužb), kalcitonin (vrsto 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,
- katerikoli druga zdravila, ki tudi vsebujejo zoledronsko kislino in se uporablja za zdravljenje osteoporoze in nerakavih kostnih obolenj, katerikoli drug difosfonat, saj skupni učinki jemanja teh zdravil skupaj z zdravilom Zoledronska kislina Hospira niso znani,
- antiangiogena zdravila (uporabljamo jih pri zdravljenju raka), ker kombinacijo le-teh z zdravilom Zoledronska kislina Hospira povezujejo s povečanim tveganjem za osteonekrozo čeljustnic.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči, ne smete dobivati zdravila Zoledronska kislina Hospira. Povejte zdravniku, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

Če dojite, ne smete dobivati zdravila Zoledronska kislina Hospira.

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 Hospira 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.

### **Zdravilo Zoledronska kislina Hospira vsebuje natrij**

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

### **3. Kako se daje zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

- Zdravilo Zoledronska kislina Hospira vam sme dati samo zdravstveni delavec, ki je usposobljen za intravensko (kar pomeni v veno, uprablja se tudi izraz 'i.v.' uporaba) 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 Hospira se daje**

- Običajni posamezni odmerek je 4 mg.
- 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 Hospira**

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

#### **Kako se daje zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

- Zdravilo Zoledronska kislina Hospira 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 Hospira, 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.

### **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 največ 1 od 10 bolnikov):**

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

#### **Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):**

- bolečina v ustih, zobeh in/ali čeljusti, oteklost ali neceljenje ran v ustni votlini ali čeljusti, izcedek, odrevenelost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba, kar so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroze). Če med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Hospira pride do navedenih simptomov, takoj obvestite 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 hipokalciemije),
- okvara v delovanju ledvic, imenovana Fanconijev sindrom (običajno jo ugotovi zdravnik s pomočjo določenih preiskav urina).

**Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov):**

- zaradi nizke vrednosti kalcija: napadi krčev, otrplost in tetanija (zaradi hipokalciemije),
- 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 opažali 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 Hospira 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 bolnikov):**

- nizka koncentracija fosfata v krvi.

**Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):**

- 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,
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija).

**Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):**

- preobčutljivostne reakcije,
- nizek krvni tlak,
- bolečine 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,
- nizko število 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 na svetlobo,
- nenadni občutek mraženja z izgubo zavesti, mlahavostjo ali kolapsom,
- težave z dihanjem s sopenjem ali kašljanjem,
- koprivnica.

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

- 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 pljučnih mešičkov),
- simptomi, ki spominjajo na gripo, vključno z artritidom in oteklina mišic,
- boleča rdečina in/ali oteklina očesa.

**Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov):**

- izguba zavesti zaradi nizkega krvnega tlaka,
- hude bolečine kosti, sklepov in/ali mišic, občasna onesposobljenost.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, 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 Hospira**

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

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

- Učinkovina v zdravilu Zoledronska kislina Hospira je zoledronska kislina. Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so: manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

**Izgled zdravila Zoledronska kislina in vsebina pakiranja**

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira je tekoči koncentrat (imenovan "koncentrat za raztopino za infundiranje" ali "sterilni koncentrat") v viali. Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline.

Vsako pakiranje vsebuje eno vialo s koncentratom.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**Proizvajalec**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK(Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

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

---

## **INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE**

### **Kako pripraviti in dati bolniku zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

- Infuzijsko raztopino, ki vsebuje 4 mg zoledronske kisline, pripravite tako, da dodatno razredčite koncentrat zdravila Zoledronska kislina Hospira (5,0 ml) s 100 ml infuzijske raztopine, ki ne vsebuje kalcija ali drugih dvovalentnih kationov. Če je potreben manjši odmerek zdravila Zoledronska kislina Hospira, najprej odvzemite 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 Hospira z raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata.**

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Hospira:

Odvzemite 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
- 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.
- Z mikrobiološkega stališča je razredčeno raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj. Če ga zdravstveni delavec ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2°C – 8°C. Če je bila raztopina zdravila shranjena v hladilniku, pustite, da se pred uporabo segreje 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 zoledronske kisline, da se prepriča, da so ustrezno hidrirani.
- Študije z več vrstami infuzijskih sistemov, izdelanih iz polivinilklorida, polietilena in polipropilena, niso pokazale nezdržljivosti z zoledronsko kislino.
- Ker o združljivosti zdravila Zoledronska kislina Hospira z drugimi intravensko dajanimi snovmi ni na voljo nikakršnih podatkov, zdravila Zoledronska kislina Hospira ne smete mešati z drugimi zdravili ali snovmi in ga moramo vedno dajati po ločenem infuzijskem sistemu.

### **Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Hospira**

- Zdravilo Zoledronska kislina Hospira shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Zoledronska kislina Hospira ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju.
- Za shranjevanje neodprtih vial niso potrebna posebna navodila.
- Razredčeno raztopino za infundiranje zdravila Zoledronska kislina Hospira je treba uporabiti takoj, da se prepreči mikrobna kontaminacija.

## Navodilo za uporabo

### Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje zoledronska kislina

**Pred začetkom uporabe 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, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

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

#### **1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Hospira in za kaj ga uporabljamo**

Učinkovina v zdravilu Zoledronska kislina Hospira 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 Hospira**

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

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

#### **Zdravila Zoledronska kislina Hospira ne smete dobiti:**

- če dojite,
- če ste alergični (preobčutljivi) na zoledronska kislino, drug difosfonat (skupina snovi, ki ji pripada zoledronska kislina) ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedena v poglavju 6).

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Zoledronska kislina Hospira se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste v preteklosti imeli **težave z ledvicami**.
- če imate ali ste v preteklosti imeli **bolečino, oteklino ali odrevenelost** v čeljusti, če čutite težo v čeljusti ali se vam maje zob. Zdravnik vam bo morda svetoval, da med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Hospira opravite zobozdravstveni pregled.
- če vam zobozdravnik začne **zdraviti zobe** ali boste imeli stomatološko operacijo, mu povejte, da prejimate zdravilo Zoledronska kislina Hospira in obvestite svojega zdravnika o zdravljenju zob.

V času zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Hospira morate skrbeti za dobro ustno higieno (kar vključuje redno čiščenje zob) in redno hoditi na rutinske preglede k zobozdravniku.

Zdravnika in zobozdravnika morate obvestiti takoj, če pride do kakršnihkoli težav v ustih oziroma z zobmi, na primer do majanja zoba, bolečin ali otekline, neceljenja ran ali vnetja, saj so to lahko znaki stanja, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnic.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo in/ali obsevanjem, ki jemljejo steroide, imajo zobozdravstveno operacijo, ki nimajo redne zobozdravstvene oskrbe, ki imajo obolenje dlesni, ki kadijo ali ki so se v preteklosti zdravili z difosfonati (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje obolenj kosti), je lahko tveganje za pojav osteonekroze čeljustnic večje.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zoledronsko kislino, 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 Hospira. Prejeli boste dodaten kalcij in vitamin D v ustreznem odmerku.

### **Bolniki, stari 65 let ali več**

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira se lahko daje bolnikom, starim 65 let in več. Ni dokazov, ki bi nakazovali, da so potrebni posebni previdnostni ukrepi.

### **Otroci in mladostniki**

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

### **Druga zdravila in zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli 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,
- katerakoli druga zdravila, ki tudi vsebujejo zoledronsko kislino, in se uporablja za zdravljenje osteoporoze in nerakavih kostnih obolenj, katerikoli drug difosfonat, saj skupni učinki jemanja teh zdravil skupaj z zdravilom Zoledronska kislina Hospira niso znani,
- antiangiogena zdravila (uporabljamo jih pri zdravljenju raka), ker kombinacijo le-teh z zdravilom Zoledronska kislina Hospira povezujejo s povečanim tveganjem za osteonekrozo čeljustnic.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči, ne smete dobivati zdravila Zoledronska kislina Hospira. Povejte zdravniku, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

Če dojite, ne smete dobivati zdravila Zoledronska kislina Hospira.

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 Hospira 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.

### **Zdravilo Zoledronska kislina Hospira vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 16 mmol (ali 360 mg) natrija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 360 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) na enoto odmerka. To je enako 18 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **3. Kako se daje zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

- Zdravilo Zoledronska kislina Hospira 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 Hospira se daje**

- Običajni posamezni odmerek je 4 mg.
- 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 Hospira**

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

### **Kako se daje zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

- Zdravilo Zoledronska kislina Hospira 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 Hospira, 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.

## **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 največ 1 od 10 bolnikov):**



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

**Občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bolečina v ustih, zobeh in/ali čeljusti, otekllost ali neceljenje ran v ustni votlini ali čeljusti, izcedek, odrevelenost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba, kar so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroze). Če med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Hospira pride do takih simptomov, takoj obvestite zdravnika in zobozdravnika,
- pri bolnicah, ki so prejemale zoledronsko kislino zaradi postmenopavzalne osteoporozе, so opazali 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 največ 1 od 10.000 bolnikov):

- 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 opazali 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 Hospira 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 bolnikov):

- nizka koncentracija fosfata v krvi.

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- 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,
- nizka koncentracija rdečih krvnih celic (anemija).

**Občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- preobčutljivostne reakcije,
- nizek krvni tlak,
- bolečine 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 odrevelenost 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 na svetlobo,
- nenadni občutek mrazenja z izgubo zavesti, mlahavostjo ali kolapsom,
- težave z dihanjem s sopenjem ali kašljanjem,
- koprivnica.

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

- 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 pljučnih mešičkov),
- simptomi, ki spominjajo na gripo, vključno z artritidom in oteklina skleпов,
- boleča rdečina in/ali oteklina očesa.

**Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov):**

- izguba zavesti zaradi nizkega krvnega tlaka,
- hude bolečine kosti, skleпов in/ali mišic, občasna onesposobljenost.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, 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 Hospira

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

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Zoledronska kislina Hospira

- Učinkovina v zdravilu **Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje** je zoledronska kislina. Ena vrečka s 100 ml raztopine vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
- En ml raztopine vsebuje 0,04 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so: manitol, natrijev citrat, natrijev klorid in voda za injekcije.

### Izgled zdravila Zoledronska kislina in vsebina pakiranja

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira je bistra in brezbarvna raztopina. Na voljo je v 100 ml plastičnih vrečkah kot raztopina za infundiranje, pripravljena na uporabo. Vsako pakiranje vsebuje eno vrečko, ki vsebuje 4 mg zoledronske kisline.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**Proizvajalec**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**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 pripraviti in dati bolniku zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

- Zdravilo Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje vsebuje 4 mg zoledronske kisline v 100 ml raztopine za infundiranje za takojšnjo uporabo pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.
- Samo za enkratno uporabo. Neparabljeni ostanek raztopine je treba zavreči. Med pripravo infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike.
- Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga zdravstveni delavec ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2°C – 8°C. Če je bila raztopina zdravila shranjena v hladilniku, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.
- Raztopine, ki vsebuje zoledronsko kislino se ne sme nadalje razredčiti ali jo dajati v mešanici z drugimi infuzijskimi raztopinami. Daje se v obliki ene same 15-minutne intravenske infuzije z ločenim infuzijskim sistemom. Status hidracije bolnikov mora zdravnik oceniti pred in po dajanju zoledronske kisline, da se prepriča, da so ustrezno hidrirani.
- Zdravilo Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje je mogoče uporabiti takoj, brez nadaljnje priprave, pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je treba pripraviti zmanjšane odmerke kot je opisano v nadaljevanju.

Za pripravo zmanjšanih odmerkov za bolnike z izhodišnim CLcr ≤ 60 ml/min glejte spodnjo preglednico 1. Pred dajanjem odstranite iz vrečke navedeno količino raztopine zdravila Zoledronska kislina Hospira.

**Preglednica 1:** Priprava zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje

<b>Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)</b>	<b>Odstranite naslednjo količino zdravila Zoledronska kislina Hospira 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje (ml)</b>	<b>Prilagojeni odmerek (mg zoledronske kisline) *</b>
50–60	12,0	3,5
40–49	18,0	3,3
30–39	25,0	3,0

\* Odmerke so izračunali s predvidenim ciljnim AUC 0,66 (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.

- Študije z več vrstami infuzijskih sistemov, izdelanih iz polivinilklorida, polietilena in polipropilena, niso pokazale nezdružljivosti z zoledronsko kislino.
- Ker o združljivosti zdravila Zoledronska kislina Hospira z drugimi intravensko dajanimi snovmi ni na voljo nikakršnih podatkov, zdravila Zoledronska kislina Hospira ne smete mešati z drugimi zdravili ali snovmi in ga moramo vedno dajati po ločenem infuzijskem sistemu.

#### **Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Hospira**

- Zdravilo Zoledronska kislina Hospira shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Zoledronska kislina Hospira ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju.
- Za shranjevanje vrečke niso potrebna posebna navodila.
- Ko vrečko odprete, morate zdravilo porabiti takoj, da bi preprečili onesnaženje z mikroorganizmi.

## Navodilo za uporabo

### Zoledronska kislina Hospira 5 mg/100 ml raztopina za infundiranje zoledronska kislina

**Pred začetkom uporabe 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 katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

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

#### **1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Hospira in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira vsebuje učinkovino zoledronsko kislino. Pripada skupini zdravil, ki se imenujejo difosfonati in jih uporabljamo za zdravljenje bolnikov s Pagetovo boleznijo kosti.

Normalno je, da se stara kost odstranjuje in da jo nadomešča nova kostnina. Ta proces se imenuje kostna premena (remodeliranje). Pri Pagetovi bolezni je kostna premena prehitra, nova kostnina pa se tvori nepravilno, zato je šibkejša od normalne. Če bolezni ne zdravimo, se kost lahko deformira in začne boleti, lahko se tudi zlomi. Zdravilo Zoledronska kislina Hospira deluje tako, da normalizira proces kostne premene, omogoči tvorbo normalne kostnine in tako kostem povrne čvrstost.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre, preden vam dajo zdravilo Zoledronska kislina Hospira.

#### **Zdravila Zoledronska kislina Hospira ne smete dobiti**

- če ste alergični na zoledronsko kislino, druge difosfonate ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate hipokalcemijo (to pomeni, da je koncentracija kalcija v vaši krvi prenizka),
- če imate hude težave z ledvicami,
- če ste noseči,
- če dojite.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Zoledronska kislina Hospira se posvetujte z zdravnikom:

- če se zdravite s katerim od zdravil, ki vsebuje zoledronsko kislino, ki je učinkovina tudi v zdravilu Zoledronska kislina Hospira (zoledronsko kislino uporabljamo za preprečevanje zapletov na kosteh ali za zmanjševanje količine kalcija pri odraslih bolnikih, ki imajo določene vrste raka),
- če imate ali ste v preteklosti imeli težave z ledvicami,
- če ne morete vsak dan jemati nadomestkov kalcija,
- če so vam deloma ali v celoti kirurško odstranili žleze obščitnice,

- če so vam odstranili dele črevesa.

Pri bolnikih, ki so zaradi osteoporoze prejeli zoledronsko kislino v času trženja zdravila, so poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnic (odmiranje kosti v čeljusti). Do osteonekroze čeljustnic lahko pride tudi po zaključku zdravljenja.

Pomembno je, da poskušamo preprečiti razvoj osteonekroze čeljustnic, saj je to zelo boleče stanje, ki ga je večkrat težko zdraviti. Da bi zmanjšali tveganje za razvoj osteonekroze čeljustnic, je treba upoštevati nekaj previdnostnih ukrepov.

Preden prejmete zdravilo Zoledronska kislina Hospira, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, če:

- imate težave v ustih oziroma z zobmi, kot so slabo zdravstveno stanje zob, bolezn dlesni ali načrtovana ekstrakcija (puljenje) zoba;
- nimate urejene redne oskrbe zob oziroma že dolgo niste bili na zobozdravstvenem pregledu;
- ste kadilec (saj to lahko povečuje tveganje za težave z zobmi);
- ste že kdaj prej prejeli katerega od difosfonatov (ki jih uporabljamo za zdravljenje ali preprečevanje bolezni kosti);
- prejmete zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon);
- imate raka.

Zdravnik vas bo verjetno prosil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Hospira opravite zobozdravstveni pregled.

V času zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Hospira morate skrbeti za dobro ustno higieno (kar vključuje redno čiščenje zob) in redno hoditi na rutinske preglede k zobozdravniku. Če imate zobno protezo, morate poskrbeti, da se ta dobro prilega dlesnim. Če ste v postopku zdravljenja zoba ali ste v kratkem dogovorjeni za zobozdravstveni kirurški poseg (na primer puljenje zoba), zdravnika obvestite o zdravljenju zob, zobozdravniku pa povejte, da prejmete zdravilo Zoledronska kislina Hospira. Zdravnika in zobozdravnika morate obvestiti takoj, če pride do kakršnihkoli težav v ustih oziroma z zobmi, na primer do majanja zoba, bolečin ali otekline, slabega celjenja ustnih razjed ali vnetja, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnic.

### **Preiskave za spremljanje bolnika**

Zdravnik mora pred vsakim odmerkom zdravila Zoledronska kislina Hospira opraviti krvne preiskave, da preveri delovanje vaših ledvic (raven kreatinina). Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemanjem zdravila Zoledronska kislina Hospira popijete vsaj en ali dva kozarca tekočine (na primer vode), kakor vam naroči zdravstveni delavec, s katerim sodelujete.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira ni priporočljivo za nikogar, ki je star manj kot 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Pomembno je, da vaš zdravnik ve za vsa zdravila, ki jih jemljete, zlasti, če jemljete kakršnakoli zdravila, za katera je znano, da škodujejo ledvicam (npr. aminoglikozidi) ali diuretike (tablete za odvajanje vode), ki lahko povzročijo dehidracijo.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, ne smete dobiti zdravila Zoledronska kislina Hospira.

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če ste med uporabo zdravila Zoledronska kislina Hospira omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev,

dokler vam ni bolje.

### **Zdravilo Zoledronska kislina Hospira vsebuje natrij**

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

### **3. Kako se daje zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

Natančno upoštevajte navodila, ki vam jih je dal vaš zdravnik ali medicinska sestra. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Za zdravljenje Pagetove bolezni smejo zdravilo Zoledronska kislina Hospira predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove bolezni kosti.

Običajni odmerek je 5 mg, ki vam ga v obliki začetne infuzije da vaš zdravnik ali medicinska sestra. Infuzija traja vsaj 15 minut. Zdravilo Zoledronska kislina Hospira lahko učinkuje dlje kot eno leto, zato vam bo zdravnik povedal, če vas je treba ponovno zdraviti.

Vaš zdravnik vam bo morda svetoval, da jemljete nadomestke kalcija in vitamina D (npr. tablete) vsaj prvih deset dni po tem, ko ste dobili zdravilo Zoledronska kislina Hospira. Pomembno je, da ta nasvet natančno upoštevate, da se raven kalcija v vaši krvi v obdobju po infuziji ne zniža preveč. Zdravnik vas bo poučil o simptomih, povezanih s hipokalcijem.

### **Zdravilo Zoledronska kislina Hospira skupaj s hrano in pijačo**

Poskrbite, da boste pred odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Hospira in po njem popili dovolj tekočine (najmanj en do dva kozarca), kot vam naroči zdravnik. S tem boste preprečili dehidriranost. Na dan, ko dobite zdravilo Zoledronska kislina Hospira, lahko normalno jeste. To je zlasti pomembno pri bolnikih, ki prejemajo diuretike (tablete za odvajanje vode), in pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več).

### **Če ste izpustili odmerek zdravila Zoledronska kislina Hospira**

Čimprej pokličite zdravnika ali v bolnišnico, da se dogovorite za naslednji obisk.

### **Preden se prenehate zdraviti z zdravilom Zoledronska kislina Hospira**

Če razmišljate o tem, da bi se prenehali zdraviti z zdravilom Zoledronska kislina Hospira, se na naslednjem pregledu o tem pogovorite z zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval in presodil, kako dolgo vas je treba zdraviti z zdravilom Zoledronska kislina Hospira.

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.

Neželeni učinki, povezani s prvo infuzijo, so zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 30 % bolnikov), pri naslednjih infuzijah pa so manj pogosti. Večina neželenih učinkov, kot so vročina z mrzlico, bolečine v mišicah in sklepih in glavobol, nastopi v prvih treh dneh po odmerku zdravila Zoledronska kislina Hospira. Simptomi so običajno blagi do zmerni in izzvenijo v treh dneh. Za ublažitev teh neželenih učinkov vam zdravnik lahko svetuje blago zdravilo proti bolečinam, kot sta ibuprofen ali paracetamol. Verjetnost, da pride do teh neželenih učinkov, se pri nadaljnjih odmerjanjih zdravila Zoledronska kislina Hospira zmanjšuje.



### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni**

#### **Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)**

Pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zoledronska kislina Hospira zaradi postmenopavzalne osteoporoze, so poročali o nepravilnem bitja srca (atrijski fibrilaciji). Zaenkrat ni jasno, ali to nepravilno bitje srca povzroča zdravilo Zoledronska kislina Hospira, kljub temu pa morate zdravniku sporočiti, če pri vas pride do takih simptomov po prejemu zdravila Zoledronska kislina Hospira.

#### **Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)**

otekanje, rdečina, bolečina in srbenje v očeh ali povečana občutljivost oči za svetlobo

#### **Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov)**

V primeru bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

#### **Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)**

Bolečine v ustih in/ali čeljusti, oteklina ali slabo celjenje ranic v ustni votlini ali čeljusti, vnetje, odrevenelost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba - to so lahko znaki odmiranja kosti v čeljusti (osteonekroze). Če pride do navedenih simptomov v času zdravljenja ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Hospira, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.

Lahko pride do bolezni ledvic (na primer do zmanjšane izločanja urina). Zdravnik mora pred vsakim odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Hospira s krvnimi preiskavami pregledati delovanje vaših ledvic. Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemanjem zdravila Zoledronska kislina Hospira popijete vsaj 2 kozarca tekočine (na primer vode), kakor vam naroči zdravstveni delavec, s katerim sodelujete.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika.

### **Zdravilo Zoledronska kislina Hospira lahko povzroča tudi druge neželene učinke**

#### **Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

povišana telesna temperatura

#### **Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)**

glavobol, omotičnost, slabost, bruhanje, driska, bolečine v mišicah, bolečine v kosteh in/ali sklepih, bolečine v hrbtu, rokah ali nogah, gripi podobni simptomi (na primer utrujenost, mrazenje, bolečine v sklepih in mišicah), mrazenje, občutek utrujenosti in pomanjkanje zanimanja, šibkost, bolečine, slabo počutje, oteklina in/ali bolečina na mestu injiciranja.

Pri bolnikih s Pagetovo boleznijo so zaradi nizke koncentracije kalcija v krvi poročali o simptomih, kot so mišični krči, odrevenelost ali občutek zbadanja, posebno v predelu okrog ust.

#### **Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)**

gripa, okužbe zgornjih dihal, znižano število eritrocitov, izguba apetita, nespečnost, zaspanost, ki lahko vključuje upad pozornosti in zavesti, občutek mravljinčenja ali otrplosti, izjemna utrujenost, tresenje, začasna izguba zavesti, okužba ali draženje ali vnetje očesa z bolečino in rdečino, vrtoglavica, zvišan krvni tlak, zardevanje, kašelj, zadihanost, razdražen želodec, bolečine v trebuhu, zapeka, suha usta, zgaga, izpuščaj, čezmerno znojenje, srbenje, rdečina kože, bolečine v vratu, okorelost mišic, kosti in/ali sklepov, otekanje sklepov, mišični krči, bolečine v rami, bolečine v mišicah prsnega koša in v rebrih, vnetje sklepov, šibkost mišic, nenormalni izvidi preiskav ledvic, nenormalno pogosto uriniranje, otekanje rok, gležnjevi ali stopal, žeja, zobobol, motnje okušanja.

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

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. Nizke vrednosti fosfatov v krvi.

### **Pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)**

hude alergijske reakcije, vključno z omotičnostjo in oteženim dihanjem, otekanje predvsem v obraz in grlo oziroma žrelo, znižan krvni tlak, dehidracija zaradi reakcij akutne faze (simptomov po odmerjanju, kot so zvišana telesna temperatura, bruhanje in driska).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli 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 Hospira**

Vaš zdravnik, farmacevt in medicinska sestra vedo, kako je treba zdravilo Zoledronska kislina Hospira pravilno shranjevati.

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečki poleg oznake EXP.
- Za shranjevanje neodprte vrečke niso potrebna posebna navodila.
- Po odpiranju vrečke je treba zdravilo uporabiti takoj, da ne bi prišlo do kontaminacije z mikroorganizmi. Če uporabnik raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren sam. Čas do uporabe naj praviloma ne presega 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Zoledronska kislina Hospira 5 mg/100 ml raztopina za infundiranje**

- Učinkovina je zoledronska kislina. Ena vrečka s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
- En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Zoledronska kislina in vsebina pakiranja**

Zdravilo Zoledronska kislina Hospira je bistra in brezbarvna raztopina. Na voljo je v 100 ml plastičnih vrečkah kot raztopina za infundiranje, pripravljena za uporabo. Vsako pakiranje vsebuje eno vrečko.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

### **Proizvajalec**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

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

---

## **INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE**

### **Kako pripraviti in dati bolniku zdravilo Zoledronska kislina Hospira**

- Zdravilo Zoledronska kislina Hospira je že pripravljeno za uporabo.

Samo za enkratno uporabo. Neparabljeni ostanek raztopine je treba zavreči. Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve. Zdravila Zoledronska kislina Hospira ne smete mešati ali dajati intravensko z drugim zdravilom, dajati ga morate po ločenem infuzijskem sistemu s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Ne smete dovoliti, da bi zdravilo Zoledronska kislina Hospira prišlo v stik z raztopino, ki vsebuje kalcij. Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo. Med pripravo infuzije uporabljajte aseptične tehnike. Postopek infundiranja morate opraviti v skladu s standardno medicinsko prakso.

### **Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Hospira**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vrečki poleg oznake EXP.
- Za shranjevanje neodprtih vrečk niso potrebna posebna navodila.
- Ko steklenico odprete, morate zdravilo porabiti takoj, da bi preprečili onesnaženje z mikroorganizmi. Če zdravila ne uporabite takoj, ste sami odgovorni za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2 °C – 8 °C. Če je bila raztopina zdravila v hladilniku, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.