

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zometa 4 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

bel do sivo bel prašek in bister, brezbarven vehikel

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zometa smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov. Bolnikom, ki prejemaajo zdravilo Zometa, 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 ljudje

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

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

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

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

Odrasli in starejši ljudje

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

Ledvična okvara

Tumorsko povzročena hiperkalcemija (TIH):

Zdravljenje z zdravilom Zometa pri bolnikih s TIH, ki imajo tudi težko ledvično okvaro, lahko pride v poštev šele po oceni nevarnosti in koristnih učinkov zdravljenja. Bolnike s serumskim kreatininom

> 400 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 zdravilom Zometa 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. Zdravila Zometa ne priporočajo bolnikom, ki imajo že pred uvedbo zdravljenja težko 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 zdravilom Zometa 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 odmerki zdravila Zometa (glejte tudi poglavje 4.4):

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

* Odmerke so izračunali tako, da so predpostavili tarčno AUC 0,66 (mg•hr/l) (CLcr=75 ml/min). Pričakuje se, da bodo zmanjšani odmerki pri bolnikih z 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 Zometa, 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 zdravilom Zometa šele, ko se je koncentracija kreatinina vrnila na raven, ne za več kot 10 % višjo od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Zometa 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 Zometa 4 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje, rekonstituirano in nadaljnje razredčeno v 100 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dajati v obliki ene same intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut.

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočeni nižji odmerki zdravila Zometa (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 4.4).

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zometa

Odvzemite ustrezeni volumen rekonstituirane raztopine (4 mg/5 ml), 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 rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Odvzeto količino rekonstituirane raztopine morate razredčiti v 100 ml sterilne 0,9-odstotne m/v raztopine natrijevega klorida ali 5-odstotne m/v raztopine glukoze. Odmerek morate dati v obliki ene same intravenske infuzije v času, ki ne sme biti krajši od 15 minut.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

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

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

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

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

Ledvična insuficienca

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

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

Zdravilo Zometa 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 zdravilom Zometa in drugimi difosfonati, pa tudi uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Čeprav se nevarnost zmanjša, če 4-miligramski odmerek zoledronske kisline dajemo 15 minut, lahko kljub temu nastopi poslabšanje ledvične funkcije. Poročali so o poslabšanju ledvične funkcije, napredovanju bolezni do ledvične odpovedi in dialize po začetnem odmerku ali po enkratnem

odmerku 4 mg zoledronske kisline. Čeprav redkeje, se zvišanje serumskega kreatinina pojavlja tudi pri nekaterih bolnikih, ki kronično prejemajo zdravilo Zometa v priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov.

Bolnikom je treba pred vsakim odmerkom zdravila Zometa 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 zdravilo Zometa ukiniti. Zdravljenje z zdravilom Zometa se sme spet začeti šele, ko se serumski kreatinin vrne na vrednost, ki ni za več kot 10 % večja od izhodiščne. Zdravljenje z zdravilom Zometa je treba spet začeti z enakim odmerkom kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

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

Insuficienca jeter

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

Osteonekroza

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Zometa 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 čeljustnic pri posamezniku je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

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

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zdravilom Zometa skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine, otekline ali neceljenje ran ali vnetje, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri izvajanju invazivnih zobozdravstvenih posegov, povsem pa se jim je treba izogibati v času blizu termina odmerjanja zoledronske kisline. Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljustnic, utegne stomatološka operacija stanje poslabšati. Glede bolnikov, pri katerih so potrebni zobozdravstveni postopki, ni na voljo nikakršnih

podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitve 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 vpletenih dejavnikov tveganja, če je to mogoče doseči.

Osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah

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

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

Mišično-skeletne bolečine

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

Atipičen zlom stegenice

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

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

Hipokalcemija

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Zometa, 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 zdravila Zometa skupaj z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipokalcemijo, je potrebna previdnost, saj lahko delujejo sinergistično in povzročijo hudo hipokalcemijo (glejte poglavje 4.5). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zometa je treba izmeriti

vrednost kalcija v serumu in odpraviti morebitno hipokalcemijo. Bolniki morajo prejemati zadostno količino kalcija in vitamina D.

Zdravilo Zometa vsebuje natrij.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah so zdravilo Zometa 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 zdravilo Zometa dajemo z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost. Pozorni moramo biti tudi na možnost, da bi se med zdravljenjem razvila hipomagneziemija.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Pogosto so poročali o reakciji akutne faze, do katere pride v prvih treh dneh po vnosu zdravila Zometa, simptomi pa vključujejo bolečine v kosteh, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, artralgijsko, mialgijsko, okorelost in artritis, ki povzroči otekline sklepov. Navedeni simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pri uporabi zdravila Zometa za odobrene indikacije so ugotovili naslednja pomembna tveganja: moteno delovanje ledvic, osteonekrozo čeljustnic, reakcijo akutne faze, hipokalcemijo, atrijsko fibrilacijo, anafilaksijo, intersticijsko bolezen pljuč. Pogostnosti vsakega od navedenih ugotovljenih tveganj so prikazane v preglednici 1.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, navedeni v preglednici 1, so zbrani iz kliničnih študij in iz poročanj v obdobju po prihodu zdravila na trg, ki so sledili pretežno kroničnemu zdravljenju s 4-miligramsko zoledronsko kislino:

Preglednica 1

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

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
pogosti:	anemija
občasni:	trombocitopenija, levkopenija
redki:	pancitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni:	preobčutljivostna reakcija
redki:	angionevrotični edem
<i>Psihiatrične motnje</i>	
občasni:	anksioznost, motnje spanja
redki:	zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti:	glavobol
občasni:	vtroglost, parestezija, disgeuzija, hipostezijska, hiperestezijska, tremor, somnolenca
zelo redki:	konvulzije, hipostezijska in tetanija (zaradi hipokalcemije)
<i>Očesne bolezni</i>	
pogosti:	konjunktivitis
občasni:	zamegljen vid, skleritis in orbitalno vnetje
redki:	uveitis
zelo redki:	episkleritis
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni:	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulacijski kolaps
redki:	bradikardija, aritmija (zaradi hipokalcemije)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni:	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija
redki:	intersticijska bolezen pljuč

Bolezni prebavil	
pogosti:	navzea, bruhanje, zmanjšan apetit
občasni:	driska, zapeka, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
Bolezni kože in podkožja	
občasni:	srbenje, izpuščaj (z eritematoznim in makularnim izpuščajem vred), povečano potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti:	bolečine v kosteh, mialgija, artralgiya, bolečine po celem telesu
občasni:	mišični spazmi, osteonekroza čeljustnic
zelo redki:	osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov) in osteonekroza na drugih anatomske lokacijah, vključno s stegenico in kolkom
Bolezni sečil	
pogosti:	ledvična okvara
občasni:	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
redki:	pridobljen Fanconijev sindrom
Neznana:	tubulointersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podoben sindrom (z utrujenostjo, okorelostjo, splošnim slabim počutjem in zardevanjem)
občasni:	astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključujoč bolečino, iritacijo, otekanje, zatrdlino), bolečina v prsih, zvečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
redki:	artritis in otekline sklepov kot simptoma reakcije akutne faze
Preiskave	
zelo pogosti:	hipofosfatemija
pogosti:	zvišanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalcemija
občasni:	hipomagneziemija, hipokaliemija
redki:	hiperkaliemija, hipernatriemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara ledvične funkcije

Zdravilo Zometa povezujejo s poročili o poslabšanju delovanja ledvic. V združeni analizi podatkov o varnosti zdravila iz registracijskih preskušanj zdravila Zometa 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 zdravilom Zometa, (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 zdravilom Zometa 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 zdravilo Zometa (glejte poglavje 4.4). Izmed teh bolnikov so številni prejeli

tudi kemoterapijo in kortikosteroide in imeli znake lokalne infekcije, vključno z osteomielitisom. Večina poročil se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali drugih zobozdravniških operativnih posegih.

Atrijska fibrilacija

V 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 skupna pojavnost atrijske fibrilacije pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnic). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 1,3 % (pri 51 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 0,6 % (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesja, ki so ga opažali v tem preskušanju, niso opažali v drugih preskušanjih z zoledronsko kislino, vključno s preskušnji z zdravilom Zometa (zoledronsko kislino) v odmerku 4 mg vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem, na katerem temelji zvišana pojavnost atrijske fibrilacije v tem edinem kliničnem preskušanju, ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila zajema sklop simptomov, ki vključujejo zvišano telesno temperaturo, mialgijo, glavobol, bolečine v okončinah, navzeo, bruhanje, diarejo, artralgijsko in artritis, ki povzroči otekline sklepov. Do navedenih simptomov pride v ≤ 3 dneh po infuziji zdravila Zometa. 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 zdravila Zometa 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 zdravilom Zometa, opisane primere hipokalciemije in posledičen razvoj aritmije. Poleg tega obstajajo dokazi o povezanosti hipokalciemije in posledičnih nevroloških dogodkov, o katerih so poročali v teh primerih in so vključevali konvulzije, hipestezijo in tetanijo (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila Zometa 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 v skladu s klinično indikacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

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

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

V prvi randomizirani, dvojno slepi raziskavi, kontrolirani s placebom, so primerjali zoledronsko kislino 4 mg s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina 4 mg je značilno (signifikantno) zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli vsaj po en z okostjem povezan dogodek (SRE), odložila mediano časa nastopa prvega z okostjem povezanega dogodka (SRE) za > 5 mesecev in zmanjšala letno incidenco dogodkov na bolnika – stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 36 % zmanjšano tveganje za razvoj z okostjem povezanih dogodkov (SREs) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so dobivali zoledronsko kislino 4 mg, so poročali o manjšem porastu bolečin kot tisti, ki so dobivali placebo, ta razlika pa je dosegla statistično značilnost 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 z okostjem povezani dogodek (SRE), podaljšala mediano časa do prvega z okostjem povezanega dogodka (SRE) za > 2 meseca in zmanjšala stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 30,7 % zmanjšano tveganje za razvoj z okostjem povezanih dogodkov (SREs) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 3.

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

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

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR ni bil dosežen;

NA ne velja za ta primer.

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

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

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

med preskušanjem;
 NR ni bil dosežen;
 NA ne velja za ta primer.

V tretjem randomiziranem, dvojno slepem preskušanju faze III so pri bolnicah/bolnikih z multiplim mielomom ali rakom dojke z vsaj po eno lezijo v kosteh primerjali zoledrsko kislino 4 mg in 90 mg pamidronata vsake 3 do 4 tedne. Rezultati so dokazali, da je zoledrsko kislino 4 mg pokazala učinkovitost za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs), ki je bila primerljiva z učinkovitostjo 90 mg pamidronata. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala pomembno zmanjšanje tveganja za 16 % pri bolnikih, zdravljenih z zoledrsko 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>	
	zoledrsko kislina 4 mg	Pam 90 mg	zoledrsko kislina 4 mg	Pam 90 mg	zoledrsko kislina 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
delež bolnic/bolnikov s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
vrednost p	0,198		0,653		0,037	
mediana časa do SRE (dnevi)	376	356	NR	714	NR	NR
vrednost p	0,151		0,672		0,026	
stopnja obolevnosti skeleta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
vrednost p	0,084		0,614		0,015	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,030		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR ni bil dosežen;

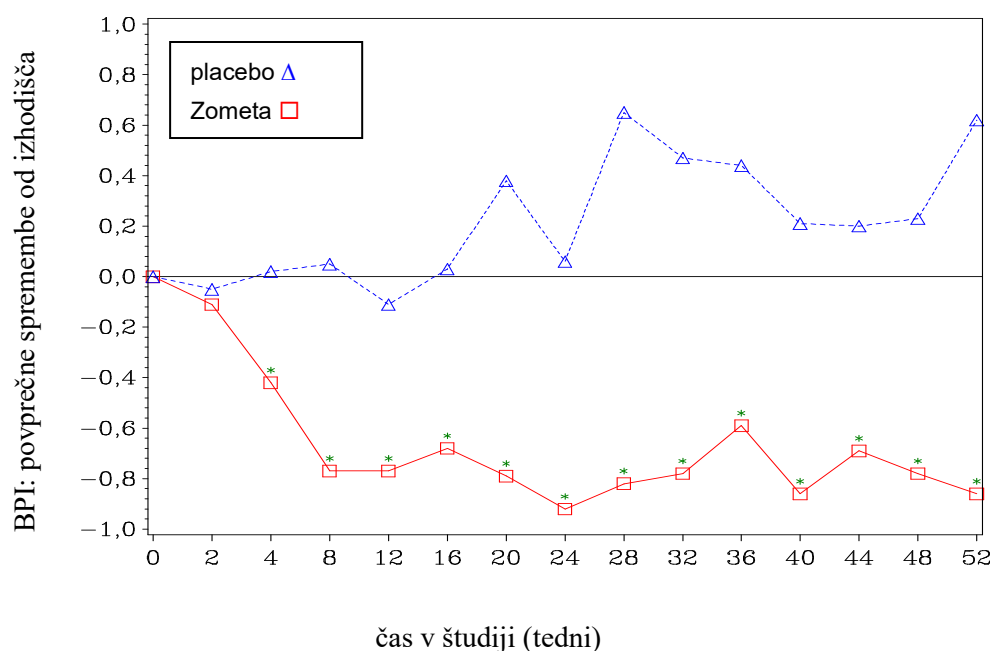
NA ne velja za ta primer.

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

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

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

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

načrtovani analizi združili rezultate dveh ključnih multicentričnih raziskav pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH). Korigirani serumski kalcij se je hitreje normaliziral 4. dne (8 mg zoledronske kisline) in 7. dne (4 mg in 8 mg zoledronske kisline). Ugotovili so naslednje stopnje odzivnosti:

Preglednica 5 Delež bolnikov s popolnim odzivom po dnevih v združenih raziskavah tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

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

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

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

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) je bil celotni varnostni profil v vseh 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-inferiornost zoledronske kisline. V študiji namreč niso mogli jasno potrditi učinkovitosti na pogostnost zlomov ali na bolečino. O zlomih dolgih kosti spodnjih okončin so pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta, ki so prejeli zoledronsko kislino, poročali v približno 24 % (zlom stegenice) in v 14 % (zlom golenice) v primerjavi z enakovrednimi bolniki, ki so prejeli pamidronat, pri katerih so o zlomu stegenice poročali v 12 %, o zlomu golenice pa v 5 %. Do teh

neželenih dogodkov je pri bolnikih prihajalo neodvisno od vrste bolezni oziroma od vzročne povezanosti z zdravilom. Pogostnost vseh zlomov skupaj je bila pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, primerljiva s pogostnostjo vseh zlomov pri bolnikih, ki so prejeli pamidronat: 43 % (32/74) v primerjavi z 41 % (31/76). Tveganje za zlom je težko pojasniti, saj na to vpliva dejstvo, da so zlomi pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta pogosti že zaradi osnovne bolezni.

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

Preglednica 6 Neželeni učinki, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta¹

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Po začetku infuzije zoledronske kisline so se plazemske koncentracije zoledronske kisline hitro zvišale, dosegle ob koncu obdobja infuzije vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na $< 10\%$ najvišje koncentracije po 4 urah in na $< 1\%$ najvišje koncentracije po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno

obdobje zelo nizkih koncentracij, ki pred drugo infuzijo zoledronske kisline na 28. dan niso presegle 0,1 % maksimalne koncentracije.

Intravensko dana zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa s trifaznim procesom: hitro dvofazno izginotje iz sistemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ure in $t_{1/2\beta}$ 1,87 ure, ki mu sledi dolga eliminacijska faza s terminalnim eliminacijskim razpolovnim časom $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po več odmerkih, danih vsakih 28 dni, se zoledronska kislina ni kopičila v plazmi. Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se izloči v urin 39 ± 16 % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se odstranjuje iz telesa skozi ledvice. Skupni telesni očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa in telesna masa. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infuzije, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije proti času.

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

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

Ledvični očistek zoledronske kisline je bil postavljen v soodnosnost z očistkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal 75 ± 33 % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje 84 ± 29 ml/min (razpon od 22 do 143 ml/min). Analize na populaciji so pokazale, da bi bil pri bolniku z očistkom kreatinina 20 ml/min (težka ledvična okvara) ali 50 ml/min (zmerna okvara) ustrezni napovedani očistek zoledronske kisline 37 % oziroma 72 % tistega pri bolniku, ki bi imel očistek kreatinina 84 ml/min. Pri bolnikih s težko ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min) so na voljo le omejeni farmakokinetični podatki.

V študiji *in vitro* je imela zoledronska kislina nizko afiniteto za celične sestavine humane krvi, pri čemer je znašala povprečna vrednost razmerja med koncentracijo v krvi in koncentracijo v plazmi 0,59 v razponu koncentracij od 30 ng/ml do 5.000 ng/ml. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna, tako da nevezana frakcija predstavlja od 60 % pri koncentraciji zoledronske kisline 2 ng/ml do 77 % pri koncentraciji 2.000 ng/ml.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

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

Subkronična in kronična toksičnost

Zoledronsko kislino, dano subkutano, so dobro prenašale podgane, intravensko dano pa psi, v odmerkih do 0,02 mg/kg na dan 4 tedne dolgo. Podgane so dobro prenašale tudi do 52-tedensko

subkutano dajanje po 0,001 mg/kg/dan, psi pa enako dolgo intravensko dajanje po 0,005 mg/kg enkrat na 2–3 dni.

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

Varno območje, glede na učinke na ledvici, je bilo v dolgoročnih študijah večkratnih parenteralnih odmerkov na živalih ozko, vendar kumulativne koncentracije brez neželenih učinkov (NOAEL) pri enkratnih odmerkih (1,6 mg/kg) in pri do en mesec trajajočih študijah večkratnih odmerkov (0,06–0,6 mg/kg/dan) niso kazale na učinke na ledvici v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu nameravanemu človeškemu terapevtskemu odmerku ali ki so le-tega presegali. Dolgoročneje večkratno dajanje v odmerkih okrog največjega nameravanega humanega terapevtskega odmerka zoledronske kisline je povzročilo toksične učinke v drugih organih z gastrointestinalnim traktom, jetri, vranico in pljuči vred, in na mestih intravenskega injiciranja.

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

Viala s praškom:	manitol natrijev citrat
Ampula z vehiklom:	voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da se izognete možnim nezdružljivostim, razredčite rekonstituirano raztopino zdravila Zometa 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 jo je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituiranju in redčenju: z mikrobiološkega stališča je rekonstituirano in razredčeno raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj. Če zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C. Ohlajeno raztopino je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja rekonstituirane raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom: 6-mililitrska viala iz brezbarvnega stekla, hidrolitično steklo razreda I (Ph. Eur.).

Ampula z vehiklom: 5-mililitrska ampula iz brezbarvnega stekla.

Posamezno pakiranje vsebuje 1 vialo in 1 ampulo z vodo za injekcije ali 4 viala in 4 ampule z vodo za injekcije.

Skupno pakiranje vsebuje 10 (10 pakiranj po 1+1) vial in ampul z vodo za injekcije.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek morate najprej rekonstituirati v viali s 5 ml vode za injekcije iz priložene ampule. Preden raztopino odvezmete iz viala, se mora prašek popolnoma raztopiti. Potrebno količino rekonstituirane raztopine nato dodatno razredčite 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 Zometa, vključno z navodili za pripravo nižjih odmerkov, so navedene v poglavju 4.2.

Pri pripravljanju infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike. Samo za enkratno uporabo.

Za uporabo je primerna samo bistra raztopina brez delcev in nespremenjene barve.

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/01/176/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. marec 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 20. marec 2006

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

Zometa 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, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline 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

bistra in brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zometa smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov. Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Zometa, 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 ljudje

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

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

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

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

Odrasli in starejši ljudje

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

Ledvična okvara

Tumorsko povzročena hiperkalcemija (TIH):

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

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

Pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Zometa 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. Zdravila Zometa ne priporočajo bolnikom, ki imajo že pred uvedbo zdravljenja težko ledvično okvaro, ki je za to skupino bolnikov opredeljena kot CLcr $< 30 \text{ ml/min}$. Bolniki s serumskim kreatininom $> 265 \mu\text{mol/l}$ ali $> 3,0 \text{ mg/dl}$ so bili iz kliničnih preskušanj z zdravilom Zometa izključeni.

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

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

* Odmerke so izračunali tako, da so predpostavili tarčno AUC 0,66 ($\text{mg}\cdot\text{hr/l}$) (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 Zometa, terapijo pa je treba prekiniti, če se je ledvična funkcija poslabšala. V kliničnih preskušanjih so opredelili ledvično poslabšanje takole:

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

V kliničnih študijah so nadaljevali z zdravljenjem z zdravilom Zometa šele, ko se je koncentracija kreatinina vrnila na raven, ne za več kot 10 % višjo od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Zometa 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 Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, nadaljnje razredčeno v 100 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dajati v obliki ene same intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut.

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočeni nižji odmerki zdravila Zometa (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 4.4).

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zometa

Odvzemite ustrezeni volumen potrebnega koncentrata, kot sledi:

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

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

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

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

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

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

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

Ledvična insuficienca

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

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

Zdravilo Zometa 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 zdravilom Zometa in drugimi difosfonati, pa tudi uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Čeprav se nevarnost zmanjša, če 4-miligramski odmerek zoledronske kisline dajemo 15 minut, lahko kljub temu nastopi poslabšanje ledvične funkcije. Poročali so o poslabšanju ledvične funkcije, napredovanju bolezni do ledvične odpovedi in dialize po začetnem odmerku ali po enkratnem

odmerku 4 mg zoledronske kisline. Čeprav redkeje, se zvišanje serumskega kreatinina pojavlja tudi pri nekaterih bolnikih, ki kronično prejemajo zdravilo Zometa v priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov.

Bolnikom je treba pred vsakim odmerkom zdravila Zometa 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 zdravilo Zometa ukiniti. Zdravljenje z zdravilom Zometa se sme spet začeti šele, ko se serumski kreatinin vrne na vrednost, ki ni za več kot 10 % večja od izhodiščne. Zdravljenje z zdravilom Zometa je treba spet začeti z enakim odmerkom kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

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

Insuficienca jeter

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

Osteonekroza

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Zometa 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 čeljustnic pri posamezniku je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

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

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zdravilom Zometa skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine, otekline ali neceljenje ran ali vnetje, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri izvajanju invazivnih zobozdravstvenih posegov, povsem pa se jim je treba izogibati v času blizu termina odmerjanja zoledronske kisline. Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljustnic, utegne stomatološka operacija stanje poslabšati. Glede bolnikov, pri katerih so potrebni zobozdravstveni postopki, ni na voljo nikakršnih

podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitve 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 vpletenih dejavnikov tveganja, če je to mogoče doseči.

Osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah

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

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

Mišično- skeletne bolečine

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

Atipičen zlom stegenice

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

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

Hipokalcemija

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Zometa, 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 zdravila Zometa skupaj z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipokalcemijo, je potrebna previdnost, saj lahko delujejo sinergistično in povzročijo hudo hipokalcemijo (glejte poglavje 4.5). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zometa je treba izmeriti

vrednost kalcija v serumu in odpraviti morebitno hipokalcemijo. Bolniki morajo prejemati zadostno količino kalcija in vitamina D.

Zdravilo Zometa vsebuje natrij.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah so zdravilo Zometa 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 zdravilo Zometa dajemo z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost. Pozorni moramo biti tudi na možnost, da bi se med zdravljenjem razvila hipomagneziemija.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Pogosto so poročali o reakciji akutne faze, do katere pride v prvih treh dneh po vnosu zdravila Zometa, simptomi pa vključujejo bolečine v kosteh, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, artralgijsko, mialgijsko, okorelost in artritis, ki povzroči otekline sklepov. Navedeni simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pri uporabi zdravila Zometa za odobrene indikacije so ugotovili naslednja pomembna tveganja: moteno delovanje ledvic, osteonekrozo čeljustnic, reakcijo akutne faze, hipokalcemijo, atrijsko fibrilacijo, anafilaksijo, intersticijsko bolezen pljuč. Pogostnosti vsakega od navedenih ugotovljenih tveganj so prikazane v preglednici 1.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, navedeni v preglednici 1, so zbrani iz kliničnih študij in iz poročanj v obdobju po prihodu zdravila na trg, ki so sledili pretežno kroničnemu zdravljenju s 4-miligramsko zoledronsko kislino:

Preglednica 1

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

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

Bolezni prebavil	
pogosti:	navzea, bruhanje, zmanjšan apetit
občasni:	driska, zapeka, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
Bolezni kože in podkožja	
občasni:	srbenje, izpuščaj (z eritematoznim in makularnim izpuščajem vred), povečano potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti:	bolečine v kosteh, mialgija, artralgiya, bolečine po celem telesu
občasni:	mišični spazmi, osteonekroza čeljustnic
zelo redki:	osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov) in osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah, vključno s stegenico in kolkom
Bolezni sečil	
pogosti:	ledvična okvara
občasni:	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
redki:	pridobljen Fanconijev sindrom
Neznana:	tubulointersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podoben sindrom (z utrujenostjo, okorelostjo, splošnim slabim počutjem in zardevanjem)
občasni:	astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključujoč bolečino, iritacijo, otekanje, zatrdlino), bolečina v prsih, zvečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
redki:	artritis in otekline sklepov kot simptoma reakcije akutne faze
Preiskave	
zelo pogosti:	hipofosfatemija
pogosti:	zvišanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalcemija
občasni:	hipomagneziemija, hipokaliemija
redki:	hiperkaliemija, hipernatriemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara ledvične funkcije

Zdravilo Zometa povezujejo s poročili o poslabšanju delovanja ledvic. V združeni analizi podatkov o varnosti zdravila iz registracijskih preskušanj zdravila Zometa 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 zdravilom Zometa, (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 zdravilom Zometa 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 zdravilo Zometa (glejte poglavje 4.4). Izmed teh bolnikov so številni prejeli

tudi kemoterapijo in kortikosteroide in imeli znake lokalne infekcije, vključno z osteomielitisom. Večina poročil se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali drugih zobozdravniških operativnih posegih.

Atrijska fibrilacija

V 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 skupna pojavnost atrijske fibrilacije pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnic). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 1,3 % (pri 51 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 0,6 % (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesja, ki so ga opažali v tem preskušanju, niso opažali v drugih preskušanjih z zoledronsko kislino, vključno s preskušnji z zdravilom Zometa (zoledronsko kislino) v odmerku 4 mg vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem, na katerem temelji zvišana pojavnost atrijske fibrilacije v tem edinem kliničnem preskušanju, ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila zajema sklop simptomov, ki vključujejo zvišano telesno temperaturo, mialgijo, glavobol, bolečine v okončinah, navzeo, bruhanje, diarejo, artralgijsko in artritis, ki povzroči oteklino sklepov. Do navedenih simptomov pride v ≤ 3 dneh po infuziji zdravila Zometa. 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 opažajo pri uporabi zdravila Zometa 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 zdravilom Zometa, 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 katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila Zometa 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 hipokalcemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata v skladu s klinično indikacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

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

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

V prvi randomizirani, dvojno slepi raziskavi, kontrolirani s placebom, so primerjali zoledronsko kislino 4 mg s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina 4 mg je značilno (signifikantno) zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli vsaj po en z okostjem povezan dogodek (SRE), odložila mediano časa nastopa prvega z okostjem povezanega dogodka (SRE) za > 5 mesecev in zmanjšala letno incidenco dogodkov na bolnika – stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 36 % zmanjšano tveganje za razvoj z okostjem povezanih dogodkov (SREs) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so dobivali zoledronsko kislino 4 mg, so poročali o manjšem porastu bolečin kot tisti, ki so dobivali placebo, ta razlika pa je dosegla statistično značilnost 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 z okostjem povezani dogodek (SRE), podaljšala mediano časa do prvega z okostjem povezanega dogodka (SRE) za > 2 meseca in zmanjšala stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 30,7 % zmanjšano tveganje za razvoj z okostjem povezanih dogodkov (SREs) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 3.

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

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

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR ni bil dosežen;

NA ne velja za ta primer.

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

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

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

med preskušanjem;
 NR ni bil dosežen;
 NA ne velja za ta primer.

V tretjem randomiziranem, dvojno slepem preskušanju faze III so pri bolnicah/bolnikih z multiplim mielomom ali rakom dojke z vsaj po eno lezijo v kosteh primerjali zoledrsko kislino 4 mg in 90 mg pamidronata vsake 3 do 4 tedne. Rezultati so dokazali, da je zoledrsko kislino 4 mg pokazala učinkovitost za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs), ki je bila primerljiva z učinkovitostjo 90 mg pamidronata. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala pomembno zmanjšanje tveganja za 16 % pri bolnikih, zdravljenih z zoledrsko 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>	
	zoledrsko kislina 4 mg	Pam 90 mg	zoledrsko kislina 4 mg	Pam 90 mg	zoledrsko kislina 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
delež bolnic/bolnikov s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
vrednost p	0,198		0,653		0,037	
mediana časa do SRE (dnevi)	376	356	NR	714	NR	NR
vrednost p	0,151		0,672		0,026	
stopnja obolevnosti skeleta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
vrednost p	0,084		0,614		0,015	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,030		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR ni bil dosežen;

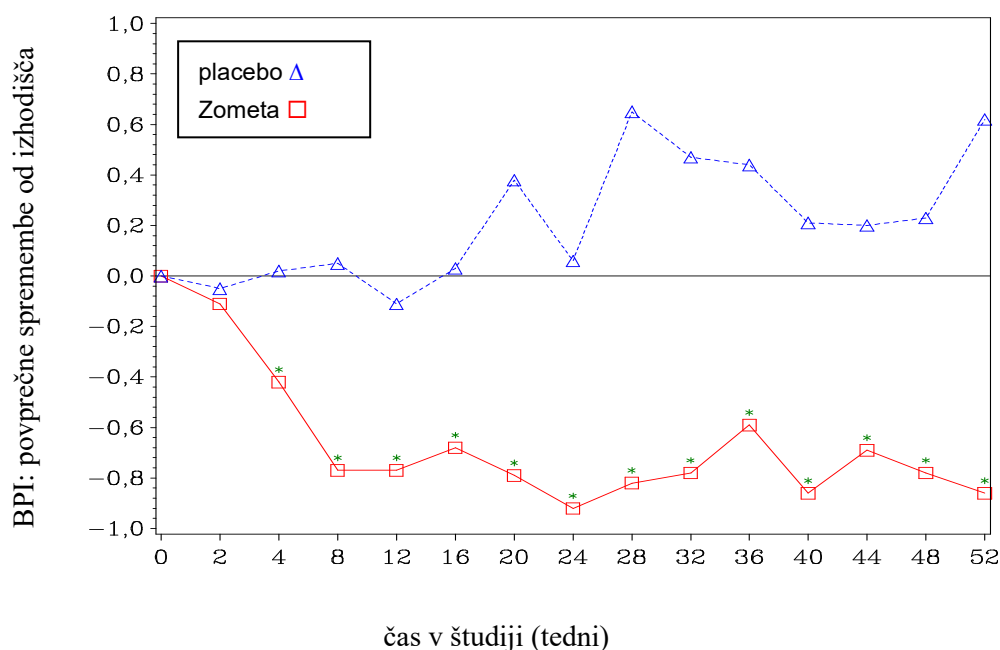
NA ne velja za ta primer.

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

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

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

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

načrtovani analizi združili rezultate dveh ključnih multicentričnih raziskav pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH). Korigirani serumski kalcij se je hitreje normaliziral 4. dne (8 mg zoledronske kisline) in 7. dne (4 mg in 8 mg zoledronske kisline). Ugotovili so naslednje stopnje odzivnosti:

Preglednica 5 Delež bolnikov s popolnim odzivom po dnevih v združenih raziskavah tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

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

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

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

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) je bil celotni varnostni profil v vseh 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-inferiornost zoledronske kisline. V študiji namreč niso mogli jasno potrditi učinkovitosti na pogostnost zlomov ali na bolečino. O zlomih dolgih kosti spodnjih okončin so pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta, ki so prejeli zoledronsko kislino, poročali v približno 24 % (zlom stegenice) in v 14 % (zlom golenice) v primerjavi z enakovrednimi bolniki, ki so prejeli pamidronat, pri katerih so o zlomu stegenice poročali v 12 %, o zlomu golenice pa v 5 %. Do teh

neželenih dogodkov je pri bolnikih prihajalo neodvisno od vrste bolezni oziroma od vzročne povezanosti z zdravilom. Pogostnost vseh zlomov skupaj je bila pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, primerljiva s pogostnostjo vseh zlomov pri bolnikih, ki so prejeli pamidronat: 43 % (32/74) v primerjavi z 41 % (31/76). Tveganje za zlom je težko pojasniti, saj na to vpliva dejstvo, da so zlomi pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta pogosti že zaradi osnovne bolezni.

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

Preglednica 6 Neželeni učinki, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta¹

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Po začetku infuzije zoledronske kisline so se plazemske koncentracije zoledronske kisline hitro zvišale, dosegle ob koncu obdobja infuzije vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na $< 10\%$ najvišje koncentracije po 4 urah in na $< 1\%$ najvišje koncentracije po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno

obdobje zelo nizkih koncentracij, ki pred drugo infuzijo zoledronske kisline na 28. dan niso presegle 0,1 % maksimalne koncentracije.

Intravensko dana zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa s trifaznim procesom: hitro dvofazno izginotje iz sistemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ure in $t_{1/2\beta}$ 1,87 ure, ki mu sledi dolga eliminacijska faza s terminalnim eliminacijskim razpolovnim časom $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po več odmerkih, danih vsakih 28 dni, se zoledronska kislina ni kopičila v plazmi. Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se izloči v urin 39 ± 16 % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se odstranjuje iz telesa skozi ledvice. Skupni telesni očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa in telesna masa. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infuzije, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije proti času.

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

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

Ledvični očistek zoledronske kisline je bil postavljen v soodnosnost z očistkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal 75 ± 33 % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje 84 ± 29 ml/min (razpon od 22 do 143 ml/min). Analize na populaciji so pokazale, da bi bil pri bolniku z očistkom kreatinina 20 ml/min (težka ledvična okvara) ali 50 ml/min (zmerna okvara) ustrezni napovedani očistek zoledronske kisline 37 % oziroma 72 % tistega pri bolniku, ki bi imel očistek kreatinina 84 ml/min. Pri bolnikih s težko ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min) so na voljo le omejeni farmakokinetični podatki.

V študiji *in vitro* je imela zoledronska kislina nizko afiniteto za celične sestavine humane krvi, pri čemer je znašala povprečna vrednost razmerja med koncentracijo v krvi in koncentracijo v plazmi 0,59 v razponu koncentracij od 30 ng/ml do 5.000 ng/ml. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna, tako da nevezana frakcija predstavlja od 60 % pri koncentraciji zoledronske kisline 2 ng/ml do 77 % pri koncentraciji 2.000 ng/ml.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

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

Subkronična in kronična toksičnost

Zoledronsko kislino, dano subkutano, so dobro prenašale podgane, intravensko dano pa psi, v odmerkih do 0,02 mg/kg na dan 4 tedne dolgo. Podgane so dobro prenašale tudi do 52-tedensko

subkutano dajanje po 0,001 mg/kg/dan, psi pa enako dolgo intravensko dajanje po 0,005 mg/kg enkrat na 2–3 dni.

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

Varno območje, glede na učinke na ledvici, je bilo v dolgoročnih študijah večkratnih parenteralnih odmerkov na živalih ozko, vendar kumulativne koncentracije brez neželenih učinkov (NOAEL) pri enkratnih odmerkih (1,6 mg/kg) in pri do en mesec trajajočih študijah večkratnih odmerkov (0,06–0,6 mg/kg/dan) niso kazale na učinke na ledvici v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu nameravanemu človeškemu terapevtskemu odmerku ali ki so le-tega presegali. Dolgoročnejše 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
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da se izognete možnim nezdružljivostim, razredčite koncentrat zdravila Zometa 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 jo je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemo.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po redčenju: z mikrobiološkega stališča je razredčeno raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj. Če zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C. Ohlajeno raztopino je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja rekonstituirane raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala: viala iz brezbarvnega stekla prevlečene s fluoropolimerom, in aluminijasto zaporko s plastičnim zaščitnim pokrovčkom.

Posamezno pakiranje vsebuje 1 ali 4 vial.

Skupno pakiranje vsebuje 10 (10 pakiranj po 1) vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba 5,0 ml koncentrata iz ene viala oziroma ustrezeni 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 Zometa, vključno z navodili za pripravo nižjih odmerkov, so navedene v poglavju 4.2.

Pri pripravljanju infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike. Samo za enkratno uporabo.

Za uporabo je primerna samo bistra raztopina brez delcev in nespremenjene barve.

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/01/176/004-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. marec 2003

Datum zadnjega podaljšanja: 20. marec 2006

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

Zometa 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena plastenka vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline 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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zometa smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov. Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Zometa, 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 ljudje

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

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

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

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

Odrasli in starejši ljudje

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

Ledvična okvara

Tumorsko povzročena hiperkalcemija (TIH):

Zdravljenje z zdravilom Zometa pri bolnikih s TIH, ki imajo tudi težko ledvično okvaro, lahko pride v

poštev šele po oceni nevarnosti in koristnih učinkov zdravljenja. Bolnike s serumskim kreatininom $> 400 \mu\text{mol/l}$ ali $> 4,5 \text{ mg/dl}$ so izključili iz kliničnih študij. Pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH), s serumskim kreatininom $< 400 \mu\text{mol/l}$ ali $< 4,5 \text{ mg/dl}$, ni potrebno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

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

Pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Zometa 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. Zdravila Zometa ne priporočajo bolnikom, ki imajo že pred uvedbo zdravljenja težko ledvično okvaro, ki je za to skupino bolnikov opredeljena kot CLcr $< 30 \text{ ml/min}$. Bolniki s serumskim kreatininom $> 265 \mu\text{mol/l}$ ali $> 3,0 \text{ mg/dl}$ so bili iz kliničnih preskušanj z zdravilom Zometa izključeni.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (opredeljenim kot CLcr $> 60 \text{ ml/min}$) je mogoče zoledronske kisline 4 mg/100 ml dajati neposredno, brez dodatne priprave. Pri bolnikih z zasevki v kosteh, ki imajo pred začetkom zdravljenja blago do zmerno okvaro ledvic (opredeljeno za to skupino bolnikov kot CLcr $30\text{--}60 \text{ ml/min}$), priporočajo nižje odmerke zdravila Zometa (glejte tudi poglavje 4.4).

Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek zdravila Zometa*
> 60	$4,0 \text{ mg}$ zoledronske kisline
$50\text{--}60$	$3,5 \text{ mg}^*$ zoledronske kisline
$40\text{--}49$	$3,3 \text{ mg}^*$ zoledronske kisline
$30\text{--}39$	$3,0 \text{ mg}^*$ zoledronske kisline

* Odmerke so izračunali tako, da so predpostavili tarčno AUC $0,66 \text{ (mg}\cdot\text{hr/l)}$ (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 Zometa, terapijo pa je treba prekiniti, če se je ledvična funkcija poslabšala. V kliničnih preskušanjih so opredelili ledvično poslabšanje takole:

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

V kliničnih študijah so nadaljevali z zdravljenjem z zdravilo Zometa šele, ko se je koncentracija kreatinina vrnila na raven, ne za več kot 10% višjo od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Zometa 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

Raztopino za infundiranje Zometa 4 mg/100 ml je treba dajati v obliki ene same intravenske infuzije, ki traja najmanj 15 minut .

Za bolnike z normalnim delovanjem ledvic, opredeljenim z očistkom kreatinina $> 60 \text{ ml/min}$, se zoledronske kisline 4 mg/100 ml ne sme dodatno redčiti.

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočeni nižji odmerki zdravila Zometa (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 4.4).

Za pripravljanje nižjih odmerkov za bolnike z izhodiščnim očistkom kreatinina ≤ 60 ml/min glejte preglednico 1 spodaj. Navedeni volumen raztopine Zometa odvzemite iz plastenke in ga nadomestite z enakim volumnom sterilne raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9-odstotne) ali 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje.

Preglednica 1 Pripravljanje nižjih odmerkov iz raztopine za infundiranje Zometa 4 mg/100 ml

Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)	Odvzemite navedeni volumen raztopine za infundiranje Zometa (ml)	Nadomestite z navedenim volumnom sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotne) ali 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje (ml)	Prilagojeni odmerki (mg zoledronske kisline v 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Raztopine za infundiranje Zometa 4 mg/100 ml se ne sme mešati z drugimi infuzijskimi raztopinami in jo je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

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

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

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

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

Ledvična insuficienca

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

Pri odločanju glede zdravljenja bolnikov z zasevki v kosteh za preprečevanje z okostjem povezanih

dogodkov moramo upoštevati, da nastopi učinek zdravljenja čez 2–3 mesece.

Zdravilo Zometa 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 zdravilom Zometa in drugimi difosfonati, pa tudi uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Čeprav se nevarnost zmanjša, če 4-miligramski odmerek zoledronske kisline dajemo 15 minut, lahko kljub temu nastopi poslabšanje ledvične funkcije. Poročali so o poslabšanju ledvične funkcije, napredovanju bolezni do ledvične odpovedi in dialize po začetnem odmerku ali po enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline. Čeprav redkeje, se zvišanje serumskega kreatinina pojavlja tudi pri nekaterih bolnikih, ki kronično prejemajo zdravilo Zometa v priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov.

Bolnikom je treba pred vsakim odmerkom zdravila Zometa 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 zdravilo Zometa ukiniti. Zdravljenje z zdravilom Zometa se sme spet začeti šele, ko se serumski kreatinin vrne na vrednost, ki ni za več kot 10 % večja od izhodiščne. Zdravljenje z zdravilom Zometa je treba spet začeti z enakim odmerkom kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

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

Insuficienca jeter

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

Osteonekroza

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Zometa 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 s bolniki z drugimi raki (glejte poglavje 5.1).

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

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

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

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zdravilom Zometa skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine, otekline ali neceljenje ran ali vnetje, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri izvajanju invazivnih zobozdravstvenih posegov, povsem pa se jim je treba izogibati v času blizu termina odmerjanja zoledronske kisline. Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljustnic, utegne stomatološka operacija stanje poslabšati. Glede bolnikov, pri katerih so potrebni zobozdravstveni postopki, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitve difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic.

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

Osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah

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

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

Mišično- skeletne bolečine

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

Atipičen zlom stegenice

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

Hipokalciemija

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

Zdravilo Zometa vsebuje natrij.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah so zdravilo Zometa 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 zdravilo Zometa dajemo z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost. Pozorni moramo biti tudi na možnost, da bi se med zdravljenjem razvila hipomagneziemija.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije razmnoževanja na živalih z zoledronsko kislino so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Zometa 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 doječih ženskah je uporaba zdravila Zometa 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 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 na primer vrtoglavost in somnolenca, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato je ob uporabi zdravila Zometa potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Pogosto so poročali o reakciji akutne faze, do katere pride v prvih treh dneh po vnosu zdravila Zometa, simptomi pa vključujejo bolečine v kosteh, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, artralgijsko, mialgijsko, okorelost in artritis, ki povzroči otekline sklepov. Navedeni simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pri uporabi zdravila Zometa 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 2.

Tabelarni 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

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

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
pogosti:	anemija
občasni:	trombocitopenija, levkopenija
redki:	pancitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni:	preobčutljivostna reakcija
redki:	angionevrotični edem
<i>Psihiatrične motnje</i>	
občasni:	anksioznost, motnje spanja
redki:	zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti:	glavobol
občasni:	vrtoglavost, parestezija, disgevizija, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca
zelo redki:	konvulzije, hipestezija in tetanija (zaradi hipokalcemije)

Očesne bolezni		
	pogosti:	konjunktivitis
	občasni:	zamegljen vid, skleritis in orbitalno vnetje
	redki:	uveitis
	zelo redki:	episkleritis
Srčne bolezni		
	občasni:	hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulacijski kolaps
	redki:	bradikardija, aritmija (zaradi hipokalcemije)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
	občasni:	dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija
	redki:	intersticijska bolezen pljuč
Bolezni prebavil		
	pogosti:	navzea, bruhanje, zmanjšan apetit
	občasni:	driska, zapeka, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta
Bolezni kože in podkožja		
	občasni:	srbenje, izpuščaj (z eritematoznim in makularnim izpuščajem vred), povečano potenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
	pogosti:	bolečine v kosteh, mialgija, artralgijska bolečina po celem telesu
	občasni:	mišični spazmi, osteonekroza čeljustnic
	zelo redki:	osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov) in osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah, vključno s stegenico in kolkom
Bolezni sečil		
	pogosti:	ledvična okvara
	občasni:	akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
	redki:	pridobljen Fanconijev sindrom
	Neznana:	tubulointersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
	pogosti:	zvišana telesna temperatura, gripi podoben sindrom (z utrujenostjo, okorelostjo, splošnim slabim počutjem in zardevanjem)
	občasni:	astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključujoč bolečino, iritacijo, otekanje, zatrdlino), bolečina v prsih, zvečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
	redki:	artritis in otekline sklepov kot simptoma reakcije akutne faze
Preiskave		
	zelo pogosti:	hipofosfatemija
	pogosti:	zvišanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalcemija
	občasni:	hipomagneziemija, hipokaliemija
	redki:	hiperkaliemija, hipernatriemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara ledvične funkcije

Zdravilo Zometa povezujejo s poročili o poslabšanju delovanja ledvic. V združeni analizi podatkov o varnosti zdravila iz registracijskih preskušanj zdravila Zometa pri preprečevanju z okostjem povezanih

dogodkov pri bolnikih z napredujočimi 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 zdravilom Zometa, (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 zdravilom Zometa 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 zdravilo Zometa (glejte poglavje 4.4). Izmed teh bolnikov so številni prejeli tudi kemoterapijo in kortikosteroide in imeli znake lokalne infekcije, vključno z osteomielitisom. Večina poročil se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali drugih zobozdravniških operativnih posegih.

Atrijska fibrilacija

V 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 skupna pojavnost atrijske fibrilacije pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnic). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 1,3 % (pri 51 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 0,6 % (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesja, ki so ga opazili v tem preskušanju, niso opazili v drugih preskušanjih z zoledronsko kislino, vključno s preskušnji z zdravilom Zometa (zoledronsko kislino) v odmerku 4 mg vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem, na katerem temelji zvišana pojavnost atrijske fibrilacije v tem edinem kliničnem preskušanju, ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila zajema sklop simptomov, ki vključujejo zvišano telesno temperaturo, mialgijo, glavobol, bolečine v okončinah, navzeo, bruhanje, diarejo, artralgijsko in artritis, ki povzroči otekline sklepov. Do navedenih simptomov pride v ≤ 3 dneh po infuziji zdravila Zometa. 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 zdravila Zometa 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 zdravilom Zometa, 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 katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila Zometa so omejene. Poročali so o dajanju odmerkov zolendronske 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 hipokalcemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata v skladu s klinično indikacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

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

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

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

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR ni bil dosežen;

NA ne velja za ta primer.

Preglednica 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 SREs (%)	39	48	16	22	29	34
vrednost p	0,039		0,064		0,173	
mediana časa do SRE (dnevi)	236	155	NR	NR	424	307
vrednost p	0,009		0,020		0,079	
stopnja obolevnosti skeleta	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
vrednost p	0,012		0,066		0,099	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,003		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

med preskušanjem;
 NR ni bil dosežen;
 NA ne velja za ta primer.

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

Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti (bolnice/bolniki z rakom dojke in multiplim mielomom)

	<u>katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>zlomi*</u>		<u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u>	
	zoledrsko kislina 4 mg	Pam 90 mg	zoledrsko kislina 4 mg	Pam 90 mg	zoledrsko kislina 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
delež bolnic/bolnikov s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
vrednost p	0,198		0,653		0,037	
mediana časa do SRE (dnevi)	376	356	NR	714	NR	NR
vrednost p	0,151		0,672		0,026	
stopnja obolevnosti skeleta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
vrednost p	0,084		0,614		0,015	
zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
vrednost p	0,030		NA		NA	

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

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

NR ni bil dosežen;

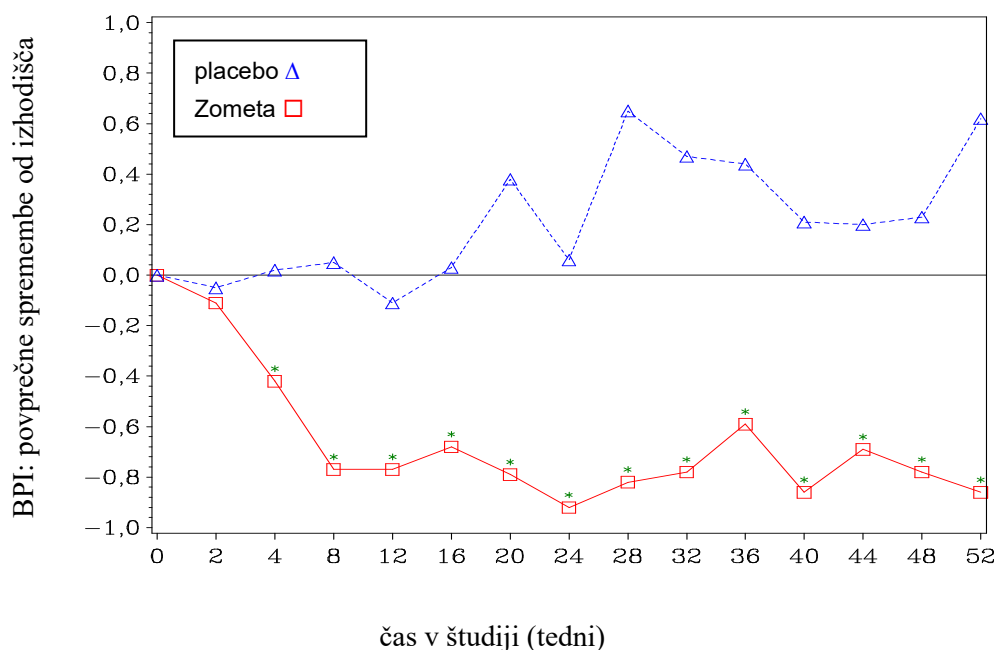
NA ne velja za ta primer.

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

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

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

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

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

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

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

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) je bil celotni varnostni profil v vseh 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 %. Do teh neželenih dogodkov je pri bolnikih prihajalo neodvisno od vrste bolezni oziroma od vzročne povezanosti z zdravilom. Pogostnost vseh zlomov skupaj je bila pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, primerljiva s pogostnostjo vseh zlomov pri bolnikih, ki so prejeli pamidronat: 43 % (32/74) v primerjavi z 41 % (31/76). Tveganje za zlom je težko pojasniti, saj na to vpliva dejstvo, da so zlomi pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta pogosti že zaradi osnovne bolezni.

Vrste neželenih dogodkov, ki so jih opazili v tej populaciji, so bile večinoma podobne tistim, ki so jih prej opazili 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: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 7 Neželeni učinki, ki so jih opazili pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta¹

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Po začetku infuzije zoledronske kisline so se plazemske koncentracije zoledronske kisline hitro zvišale, dosegle ob koncu obdobja infuzije vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na < 10 % najvišje

koncentracije po 4 urah in na < 1 % najvišje koncentracije po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno obdobje zelo nizkih koncentracij, ki pred drugo infuzijo zoledronske kisline na 28. dan niso presegle 0,1 % maksimalne koncentracije.

Intravensko dana zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa s trifaznim procesom: hitro dvofazno izginotje iz sistemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ure in $t_{1/2\beta}$ 1,87 ure, ki mu sledi dolga eliminacijska faza s terminalnim eliminacijskim razpolovnim časom $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po več odmerkih, danih vsakih 28 dni, se zoledronska kislina ni kopičila v plazmi. Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se izloči v urin 39 ± 16 % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se odstranjuje iz telesa skozi ledvice. Skupni telesni očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa in telesna masa. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infuzije, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije proti času.

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

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

Ledvični očistek zoledronske kisline je bil postavljen v soodnosnost z očistkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal 75 ± 33 % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje 84 ± 29 ml/min (razpon od 22 do 143 ml/min). Analize na populaciji so pokazale, da bi bil pri bolniku z očistkom kreatinina 20 ml/min (težka ledvična okvara) ali 50 ml/min (zmerna okvara) ustrezni napovedani očistek zoledronske kisline 37 % oziroma 72 % tistega pri bolniku, ki bi imel očistek kreatinina 84 ml/min. Pri bolnikih s težko ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min) so na voljo le omejeni farmakokinetični podatki.

V študiji *in vitro* je imela zoledronska kislina nizko afiniteto za celične sestavine humane krvi, pri čemer je znašala povprečna vrednost razmerja med koncentracijo v krvi in koncentracijo v plazmi 0,59 v razponu koncentracij od 30 ng/ml do 5.000 ng/ml. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna, tako da nevezana frakcija predstavlja od 60 % pri koncentraciji zoledronske kisline 2 ng/ml do 77 % pri koncentraciji 2.000 ng/ml.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

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

Subkronična in kronična toksičnost

Zoledronsko kislino, dano subkutano, so dobro prenašale podgane, intravensko dano pa psi, v odmerkih do 0,02 mg/kg na dan 4 tedne dolgo. Podgane so dobro prenašale tudi do 52-tedensko

subkutano dajanje po 0,001 mg/kg/dan, psi pa enako dolgo intravensko dajanje po 0,005 mg/kg enkrat na 2–3 dni.

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

Varno območje, glede na učinke na ledvici, je bilo v dolgoročnih študijah večkratnih parenteralnih odmerkov na živalih ozko, vendar kumulativne koncentracije brez neželenih učinkov (NOAEL) pri enkratnih odmerkih (1,6 mg/kg) in pri do en mesec trajajočih študijah večkratnih odmerkov (0,06–0,6 mg/kg/dan) niso kazale na učinke na ledvici v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu nameravanemu človeškemu terapevtskemu odmerku ali ki so le-tega presegali. Dolgoročneje večkratno dajanje v odmerkih okrog največjega nameravanega humanega terapevtskega odmerka zoledronske kisline je povzročilo toksične učinke v drugih organih z gastrointestinalnim traktom, jetri, vranico in pljuči vred, in na mestih intravenskega injiciranja.

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
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo ne sme priti v stik z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Prav tako zdravila ne smemo mešati ali dajati intravensko skupaj z drugimi zdravili z istim infuzijskim sistemom.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta plastenka: 3 leta

Po prvem odpiranju: z mikrobiološkega stališča je raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj. Če zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C. Ohlajeno raztopino je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.

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 raztopine v brezbarvni plastenki (iz cikloolefinskega polimera), zaprti z zamaškom iz bromobutilne gume, prevlečene s fluoropolimerom, in z aluminijasto zaporko z odmičnim delom iz polipropilena.

Posamezno pakiranje vsebuje 1 plastenko.

Skupno pakiranje vsebuje 4 (4x 1) ali 5 (5x 1) plastenk.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Nadaljnje informacije o ravnanju z zdravilom Zometa, vključno z navodili za pripravo nižjih odmerkov iz plastenke z že pripravljeno raztopino zdravila Zometa, so navedene v poglavju 4.2.

Pri pripravljanju infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike. Samo za enkratno uporabo.

Za uporabo je primerna samo bistra raztopina brez delcev in nespremenjene barve.

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/01/176/007-9

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. marec 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 20. marec 2006

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

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Avstrija

Ali

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Španija

Ali

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

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 IN 1 AMPULO KOT ENOTA PAKIRANJA (VKLJUČENI PODATKI ZA "BLUE BOX")

ŠKATLA ZA 4 VIALE IN 4 AMPULE KOT ENOTA PAKIRANJA (VKLJUČENI PODATKI ZA "BLUE BOX")

1. IME ZDRAVILA

Zometa 4 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol in natrijev citrat.
Ampula z vehiklom vsebuje vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

ena viala po 4 mg
ena ampula vehikla po 5 ml
štiri viala po 4 mg
štiri ampule vehikla po 5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

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

Uporabite takoj po rekonstituciji in redčenju.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/001	1 viala in 1 ampula
EU/1/01/176/002	4 viala in 4 ampule

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Prosimo, odprite tukaj.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA 1 VIALO IN 1 AMPULO KOT VMESNO PAKIRANJE (BREZ PODATKOV ZA "BLUE BOX")

1. IME ZDRAVILA

Zometa 4 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol in natrijev citrat.
Ampula z vehiklom vsebuje vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

ena viala po 4 mg
ena ampula vehikla po 5 ml
sestavni del ovojnine z več ovojninami, ki obsega deset ovojnin, od katerih vsaka vsebuje eno vialo in eno ampulo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

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

Uporabite takoj po rekonstituciji in redčenju.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Prosimo, odprite tukaj.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZAVOJI Z VEČ ŠKATLAMI, ZAVITIMI V FOLIJO (VKLJUČENI PODATKI ZA “BLUE BOX”)

1. IME ZDRAVILA

Zometa 4 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zolendronske kisline monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol in natrijev citrat.
Ampula z vehiklom vsebuje vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

zavoj z več ovojninami obsega deset ovojnin, od katerih vsaka vsebuje eno vialo in eno ampulo
vehikla po 5 ml.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

**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

Uporabite takoj po rekonstituciji in redčenju.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zometa 4 mg prašek za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina
Samo za intravensko uporabo.

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

Rekonstituirana raztopina je stabilna 24 ur pri 2 °C – 8 °C.

logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA AMPULE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za Zometo
voda za injekcije 5 ml

2. POSTOPEK UPORABE

Vsebino porabite v celoti.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA 1 VIALO KOT ENOTA PAKIRANJA (VKLJUČENI PODATKI ZA “BLUE BOX”)

ŠKATLA ZA 4 VIALE KOT ENOTA PAKIRANJA (VKLJUČENI PODATKI ZA “BLUE BOX”)

1. IME ZDRAVILA

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, natrijev citrat in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala po 5 ml

4 viala s po 5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Intravenska uporaba.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Uporabite takoj po redčenju.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/004	1 viala
EU/1/01/176/005	4 viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Prosimo, odprite tukaj.

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 NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 1 VIALO KOT VMESNO PAKIRANJE (BREZ PODATKOV ZA "BLUE BOX")****1. IME ZDRAVILA**

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, natrijev citrat in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

ena viala po 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje
sestavni del zavoja z več ovojninami, ki obsega deset ovojnin, od katerih vsaka vsebuje eno vialo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite takoj po redčenju.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

Prosimo, odprite tukaj.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZAVOJI Z VEČ ŠKATLAMI, ZAVITIMI V FOLIJO (VKLJUČNO S PODATKI ZA “BLUE BOX”)

1. IME ZDRAVILA

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, natrijev citrat in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

ena viala po 5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
zavoj z več ovojninami, ki obsega deset ovojnin, od katerih vsak vsebuje eno vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite takoj po redčenju.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina
Samo za intravensko uporabo.

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

logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA - POSAMIČNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Zometa 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena plastenka vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, natrijev citrat in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

1 plastenka, 100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite takoj po prvem odpiranju.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/007

1 plastenka

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 NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Zometa 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 platenka vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, natrijev citrat in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

**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

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/007	1 plastenka
EU/1/01/176/008	skupno pakiranje (4x1 steklenica)
EU/1/01/176/009	skupno pakiranje (5x1 steklenica)

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

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA - ZUNANJI VSEBNIK SKUPNEGA PAKIRANJA (Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Zometa 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena plastenka vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, natrijev citrat in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

skupno pakiranje s 4 pakiranj, od katerih vsako vsebuje 1 plastenko
skupno pakiranje s 5 pakiranj, od katerih vsako vsebuje 1 plastenko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite takoj po prvem odpiranju.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/008

skupno pakiranje (4x1 steklenica)

EU/1/01/176/009

skupno pakiranje (5x1 steklenica)

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 NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA - VMESNI VSEBNIK SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Zometa 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena plastenka vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, natrijev citrat in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

100 ml

del skupnega pakiranja s 4 pakiranj, od katerih vsako vsebuje 1 plastenko
del skupnega pakiranja s 5 pakiranj, od katerih vsako vsebuje 1 plastenko
ni namenjeno izdajanju posamično

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

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

Uporabite takoj po prvem odpiranju.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

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

EU/1/01/176/008	skupno pakiranje (4x1 steklenica)
EU/1/01/176/009	skupno pakiranje (5x1 steklenica)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zometa 4 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje zoledronska kislina

Natančno preberite navodilo, preden vam dajo zdravilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Zometa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Zometa 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 Zometa

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

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

Zdravila Zometa ne smete dobiti

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn vam dajo zdravilo Zometa, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste imeli **težave z ledvicami**,
- če imate ali ste imeli **bolečino, oteklino ali odrevenelost** čeljusti, občutek pritiska v čeljusti ali če se vam maje zob. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zometa opravite zobozdravstveni pregled.
- če si **zdravite zobe** ali če boste imeli zobozdravstveno operacijo, povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom Zometa in obvestite svojega zdravnika o zdravljenju zob.

V času zdravljenja z zdravilom Zometa 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 kakršnih koli 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 zdravilom Zometa, 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 Zometa. Prejeli boste dodaten kalcij in vitamin D v ustreznem odmerku.

Bolniki, stari 65 let ali več

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Zometa

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

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

Nosečnost in dojenje

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

Če dojite, vam ne smejo dati zdravila Zometa.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ob uporabi zdravila Zometa 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 Zometa vsebuje natrij

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

Če zdravnik za razredčitev zdravila Zometa uporabi fiziološko raztopino, bo odmerek natrija, ki ga boste prejeli, večji.

3. Kako se zdravilo Zometa uporablja

- Zdravilo Zometa 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 Zometa 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 Zometa

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

Kako se zdravilo Zometa daje

- zdravilo Zometa 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 Zometa, 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, 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 Zometa pride do navedenih simptomov, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.

- pri bolnicah, ki so prejemale zoledrsko kislino zaradi postmenopavzalne osteoporoze, so opazali nepravilno bitje srca (atrijsko fibrilacijo). Zaenkrat ni jasno, ali to nepravilno bitje srca povzroča zoledrsko kislino, kljub temu pa morate zdravniku sporočiti, če pri vas pride do takih simptomov po tem, ko ste prejeli zoledrsko 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 opazili tudi na drugih kosteh in ne le na čeljustnici, še posebej na kolku in stegnu. Če se med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zometa pojavijo simptomi kot so pojav bolečine, ki je prej ni bilo, poslabšanje obstoječe bolečine ali okornost, takoj obvestite zdravnika.

Neznana: pogostnosti ni mogoče izračunati iz razpoložljivih podatkov

- Vnetje ledvice (tubulointersticijski nefritis): znaki in simptomi lahko vključujejo zmanjšano količino urina, kri v urinu, slabost, splošno slabo počutje.

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 (vnetje očesne veznice),
- nizka koncentracija rdečih krvnih celic (anemija).

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

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

- krvnega tlaka),
- oteženo dihanje s piskanjem ali kašljem,
- koprivnica.

Redki (lahko se pojavijo pri 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 zračnih mešičkov v pljučih),
- simptomi, ki spominjajo na gripo, vključno z artritisom 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 v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki bolnika včasih onesposobijo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli 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 Zometa

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zometa

- Učinkovina zdravila Zometa je zoledronska kislina. Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.
- Drugi sestavini zdravila sta manitol, natrijev citrat.

Izgled zdravila Zometa in vsebina pakiranja

Zdravilo je v obliki praška v viali. Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline.

Vsaka škatla vsebuje vialo s praškom, skupaj z ampulo s 5 ml vode za injekcije, ki se uporablja za raztapljanje praška.

Zdravilo Zometa je na voljo kot posamezno pakiranje, ki vsebuje 1 vialo in 1 ampulo ali 4 viala in 4 ampule in kot skupno pakiranje, ki vsebuje 10 (10x 1+1) vial in ampul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete direktno na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali na lokalnega zastopnika, kjer je na voljo:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

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

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

Kako zdravilo Zometa pripravljate in dajete

- Infuzijsko raztopino, ki vsebuje 4 mg zoledronske kisline, pripravite tako, da aseptično dodate 5 ml vode za injekcije iz ampule, ki je priložena v škatli, viali, ki vsebuje prašek Zometa. Vialo rahlo stresate, da se prašek raztopi.
- Rekonstituirano raztopino Zometa (5 ml) dodatno razredčite s 100 ml infuzijske raztopine, ki ne vsebuje kalcija ali drugih dvovalentnih kationov. Če je potreben manjši odmerek zdravila Zometa, najprej odvezmite ustrezeni volumen rekonstituirane raztopine (4 mg/5 ml), 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 rekonstituirane raztopine zdravila Zometa z raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata.

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zometa:

Odvzemite ustrezeni volumen rekonstituirane raztopine (4 mg/5 ml), kot sledi:

- 4,4 ml za odmerek 3,5 mg
 - 4,1 ml za odmerek 3,3 mg
 - 3,8 ml za odmerek 3,0 mg
- Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neporabljeni 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 rekonstituirano in razredčeno raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj. Če zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C. Ohlajeno raztopino je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.
 - Raztopino, ki vsebuje zoledronsko kislino, dajemo v obliki ene same 15-minutne intravenske infuzije z ločenim infuzijskim sistemom. Status hidracije bolnikov mora zdravnik oceniti pred in po dajanju zdravila Zometa, da se prepriča, da so ustrezno hidrirani.
 - Študije z več vrstami infuzijskih sistemov, izdelanih iz polivinilklorida, polietilena in polipropilena, niso pokazale nezdržljivosti z zdravilom Zometa.
 - Ker o združljivosti zdravila Zometa z drugimi intravensko dajanimi snovmi ni na voljo nikakršnih podatkov, zdravila Zometa ne smete mešati z drugimi zdravili ali snovmi in jo morate vedno dajati po ločenem infuzijskem sistemu.

Shranjevanje zdravila Zometa

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

Navodilo za uporabo

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje zoledronska kislina

Natančno preberite navodilo, preden vam dajo zdravilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Zometa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Zometa 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 Zometa

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

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

Zdravila Zometa ne smete dobiti

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn vam dajo zdravilo Zometa, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste imeli **težave z ledvicami**,
- če imate ali ste imeli **bolečino, oteklino ali odrevenelost** čeljusti, občutek pritiska v čeljusti ali če se vam maje zob. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zometa opravite zobozdravstveni pregled.
- če si **zdravite zobe** ali če boste imeli zobozdravstveno operacijo, povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom Zometa in obvestite svojega zdravnika o zdravljenju zob.

V času zdravljenja z zdravilom Zometa 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 kakršnih koli 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 zdravilom Zometa, 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 Zometa. Prejeli boste dodaten kalcij in vitamin D v ustreznem odmerku.

Bolniki, stari 65 let ali več

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Zometa

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

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

Nosečnost in dojenje

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

Če dojite, vam ne smejo dati zdravila Zometa.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ob uporabi zdravila Zometa 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 Zometa vsebuje natrij

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

Če zdravnik za razredčitev zdravila Zometa uporabi fiziološko raztopino, bo odmerek natrija, ki ga boste prejeli, večji.

3. Kako se zdravilo Zometa uporablja

- Zdravilo Zometa 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 Zometa 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 Zometa

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

Kako se zdravilo Zometa daje

- zdravilo Zometa 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 Zometa, 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, 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 Zometa pride do navedenih simptomov, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.

- pri bolnicah, ki so prejemale zoledrsko kislino zaradi postmenopavzalne osteoporoze, so opazali nepravilno bitje srca (atrijsko fibrilacijo). Zaenkrat ni jasno, ali to nepravilno bitje srca povzroča zoledrsko kislino, kljub temu pa morate zdravniku sporočiti, če pri vas pride do takih simptomov po tem, ko ste prejeli zoledrsko 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 opazili tudi na drugih kosteh in ne le na čeljustnici, še posebej na kolku in stegnu. Če se med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zometa pojavijo simptomi kot so pojav bolečine, ki je prej ni bilo, poslabšanje obstoječe bolečine ali okornost, takoj obvestite zdravnika.

Neznana: pogostnosti ni mogoče izračunati iz razpoložljivih podatkov

- Vnetje ledvice (tubulointersticijski nefritis): znaki in simptomi lahko vključujejo zmanjšano količino urina, kri v urinu, slabost, splošno slabo počutje.

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 (vnetje očesne veznice),
- nizka koncentracija rdečih krvnih celic (anemija).

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

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

Redki (lahko se pojavijo pri 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 zračnih mešičkov v pljučih),
- simptomi, ki spominjajo na gripo, vključno z artritisom in oteklinami sklepov,
- boleča rdečina in/ali otekline očesa.

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

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

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli 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 Zometa

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo Zometa**

- Učinkovina zdravila Zometa je zoledronska kislina. Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.
- Druge sestavine zdravila so manitol, natrijev citrat, voda za injekcije.

Izgled zdravila Zometa in vsebina pakiranja

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

Vsako pakiranje vsebuje vialo s koncentratom. Zdravilo Zometa je na voljo kot posamezno pakiranje, ki vsebuje 1 ali 4 viale in kot skupno pakiranje, ki vsebuje 10 (10x1) vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

Proizvajalec

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Avstrija

Ali

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete direktno na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali na lokalnega zastopnika, kjer je na voljo:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR,
IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL,
AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and
UK(NI)**

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

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

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

Kako zdravilo Zometa pripravljate in dajete

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

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zometa:

Odvzemite ustrezni volumen tekočega koncentrata, kot sledi:

- 4,4 ml za odmerek 3,5 mg
 - 4,1 ml za odmerek 3,3 mg
 - 3,8 ml za odmerek 3,0 mg
- Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neporabljeni 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 zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C. Ohlajeno raztopino je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.
 - Raztopino, ki vsebuje zoledronsko kislino, dajemo v obliki ene same 15-minutne intravenske infuzije z ločenim infuzijskim sistemom. Status hidracije bolnikov mora zdravnik oceniti pred in po dajanju zdravila Zometa, da se prepriča, da so ustrezno hidrirani.
 - Študije z več vrstami infuzijskih sistemov, izdelanih iz polivinilklorida, polietilena in polipropilena, niso pokazale nezdružljivosti z zdravilom Zometa..
 - Ker o združljivosti zdravila Zometa z drugimi intravensko dajanimi snovmi ni na voljo nikakršnih podatkov, zdravila Zometa ne smete mešati z drugimi zdravili ali snovmi in jo moramo vedno dajati po ločenem infuzijskem sistemu.

Shranjevanje zdravila Zometa

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

Navodilo za uporabo

Zometa 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje zoledronska kislina

Natančno preberite navodilo, preden vam dajo zdravilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Zometa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Zometa 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 Zometa

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

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

Zdravila Zometa ne smete dobiti

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn vam dajo zdravilo Zometa, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste imeli **težave z ledvicami**,
- če imate ali ste imeli **bolečino, oteklino ali odrevenelost** čeljusti, občutek pritiska v čeljusti ali če se vam maje zob. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zometa opravite zobozdravstveni pregled.
- če si **zdravite zobe** ali če boste imeli zobozdravstveno operacijo, povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom Zometa in obvestite svojega zdravnika o zdravljenju zob.

V času zdravljenja z zdravilom Zometa 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 kakršnih koli 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 zdravilom Zometa, 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 Zometa. Prejeli boste dodaten kalcij in vitamin D v ustreznem odmerku.

Bolniki, stari 65 let ali več

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Zometa

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

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

Nosečnost in dojenje

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

Če dojite, vam ne smejo dati zdravila Zometa.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ob uporabi zdravila Zometa 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 Zometa vsebuje natrij

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

Če zdravnik za razredčitev zdravila Zometa uporabi fiziološko raztopino, bo odmerek natrija, ki ga boste prejeli, večji.

3. Kako se zdravilo Zometa uporablja

- Zdravilo Zometa 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 Zometa 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 Zometa

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

Kako se zdravilo Zometa daje

- zdravilo Zometa 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 Zometa, 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, 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 Zometa pride do navedenih simptomov, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.

- pri bolnicah, ki so prejemale zoledrsko kislino zaradi postmenopavzalne osteoporoze, so opazali nepravilno bitje srca (atrijsko fibrilacijo). Zaenkrat ni jasno, ali to nepravilno bitje srca povzroča zoledrsko kislino, kljub temu pa morate zdravniku sporočiti, če pri vas pride do takih simptomov po tem, ko ste prejeli zoledrsko 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 opazili tudi na drugih kosteh in ne le na čeljustnici, še posebej na kolku in stegnu. Če se med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zometa pojavijo simptomi kot so pojav bolečine, ki je prej ni bilo, poslabšanje obstoječe bolečine ali okornost, takoj obvestite zdravnika.

Neznana: pogostnosti ni mogoče izračunati iz razpoložljivih podatkov

- Vnetje ledvice (tubulointersticijski nefritis): znaki in simptomi lahko vključujejo zmanjšano količino urina, kri v urinu, slabost, splošno slabo počutje.

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 (vnetje očesne veznice),
- nizka koncentracija rdečih krvnih celic (anemija).

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

- preobčutljivostne reakcije,
- nizek krvni tlak,
- bolečina v prsih,
- kožne reakcije (rdečina in otekanje) na mestu infuzije, izpuščaj, srbenje,
- visok krvni tlak, zadihanost, omotičnost, tesnoba, motnje spanja, motnje okušanja, tresenje, mravljinčenje ali odrevenelost rok ali stopal, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, suha usta,
- nizka koncentracija levkocitov in trombocitov,
- nizki koncentraciji magnezija in kalija v krvi. Zdravnik bo spremljal te vrednosti in ustrezno

- ukrepal,
- zvečanje telesne mase,
- zvečano znojenje,
- zaspanost,
- zamegljen vid, solzenje oči, občutljivost oči na svetlobo,
- nenaden občutek hladu z izgubo zavesti, mlahavost ali kolaps (padec zaradi nenadnega znižanja krvnega tlaka),
- oteženo dihanje s piskanjem ali kašljem,
- koprivnica.

Redki (lahko se pojavijo pri 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 zračnih mešičkov v pljučih),
- simptomi, ki spominjajo na gripo, vključno z artritisom in oteklinami sklepov,
- 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 v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki bolnika včasih onesposobijo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli 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 Zometa

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

Raztopino za infundiranje Zometa je najbolje uporabiti takoj po prvem odpiranju. Če raztopine ne uporabite takoj, jo je treba shraniti v hladilnik pri temperaturi 2 °C – 8 °C.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zometa

- Učinkovina zdravila Zometa je zoledronska kislina. Ena plastenka vsebuje 4 mg zoledronske kisline, kar ustreza 4,264 mg zoledronske kisline monohidrata.
- Druge sestavine zdravila so manitol, natrijev citrat in voda za injiciranje.

Izgled zdravila Zometa in vsebina pakiranja

Zdravilo Zometa je na voljo v obliki raztopine v prozorni, brezbarvni, plastenki. Ena plastenka vsebuje 100 ml raztopine.

Zdravilo Zometa je na voljo v posameznem pakiranju, ki vsebuje eno plastenko, ali pa v skupnem pakiranju, ki vsebuje 4 ali 5 škatel, od katerih vsaka vsebuje po 1 plastenko. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irska

Proizvajalec

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landeegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Avstrija

Ali

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete direktno na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali na lokalnega zastopnika, kjer je na voljo:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR,
IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL,
AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and
UK(NI)**

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

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

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE

Kako zdravilo Zometa pripravljate in dajete

- Zometa 4 mg/100 ml raztopina za infundiranje vsebuje 4 mg zoledronske kisline v 100 ml infuzijske raztopine, ki je že pripravljena za uporabo pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo.
- Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neporabljeni 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 raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj po prvem odpiranju. Če zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C, razen če je bilo redčenje izvedeno pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji. Ohlajeno raztopino je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.
- Raztopine, ki vsebuje zoledronsko kislino, ne smete nadalje redčiti ali mešati z drugimi infuzijskimi raztopinami. Zdravilo dajemo v obliki ene same 15-minutne intravenske infuzije z ločenim infuzijskim sistemom. Status hidracije bolnikov mora zdravnik oceniti pred in po dajanju zdravila Zometa, da se prepriča, da so ustrezno hidrirani.
- Za bolnike z normalnim delovanjem ledvic je raztopino za infundiranje Zometa 4 mg/100 ml mogoče uporabiti takoj brez dodatne priprave. Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic je treba po spodnjih navodilih pripraviti nižje odmerke.

Za pripravljanje nižjih odmerkov za bolnike z izhodiščnim očistkom kreatinina ≤ 60 ml/min glejte preglednico 1 spodaj. Navedeni volumen raztopine Zometa odvzemite iz plastenke in ga nadomestite z enakim volumnom sterilne raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9-odstotne) ali 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje.

Preglednica 1 Pripravljanje nižjih odmerkov iz raztopine za infundiranje Zometa 4 mg/100 ml

Izhodiščni očistek kreatinina (ml/min)	Odvzemite navedeni volumen raztopine za infundiranje Zometa (ml)	Nadomestite z navedenim volumnom sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotne) ali 5-odstotne raztopine glukoze za injiciranje (ml)	Prilagojeni odmerek (mg zoledronske kisline v 100 ml) *
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

*Odmerki so preračunani s predpostavko, da je ciljna AUC 0,66 (mg•h/l) (za CL_{cr}=75 ml/min). Znižani odmerki za bolnike z okvaro ledvic naj bi dosegli enako AUC, kot jo opisujejo pri bolnikih z očistkom kreatinina 75 ml/min.

- Študije z več vrstami infuzijskih sistemov, izdelanih iz polivinilklorida, polietilena in polipropilena, niso pokazale nezdržljivosti z zdravilom Zometa.
- Ker o združljivosti zdravila Zometa z drugimi intravensko dajanimi snovmi ni na voljo nikakršnih podatkov, zdravila Zometa ne smete mešati z drugimi zdravili ali snovmi in jo morate vedno dajati po ločenem infuzijskem sistemu.

Shranjevanje zdravila Zometa

- Zdravilo Zometa shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravilo Zometa ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.
- Za shranjevanje neodprte plastenke niso potrebna posebna navodila.
- Ko plastenko odprete, morate zdravilo porabiti takoj, da bi preprečili onesnaženje z mikroorganizmi.