

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Actavis 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 (kot monohidrata).

En mililiter koncentrata vsebuje 0,8 mg zoledronske kisline (kot monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat).

Bister in brezbarven koncentrat za raztopino za infundiranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zoledronska kislina Actavis smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov. Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Actavis, 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 bolniki

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

Bolniki morajo dobivati tudi peroralni dodatek 500 mg kalcija in 400 IE vitamina D na dan.

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

Zdravljenje TIH

Odrasli in starejši bolniki

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

Okvara ledvic

TIH:

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

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

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

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

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

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

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

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

V kliničnih študijah so zdravljenje z zoledronske kislino nadaljevali šele, ko se je koncentracija kreatinina vrnila na raven znotraj 10% od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Actavis je treba spet začeti z enakim odmerkom, kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Zoledronska kislina Actavis 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, dodatno redčeno v 100 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dati v enkratni intravenski infuziji, ki traja najmanj 15 minut.

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočljivi nižji odmerki zoledronske kisline (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 4.4).

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Actavis

Izvlomite ustrezno količino potrebnega koncentrata:

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

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Odvzeto količino koncentrata je treba dodatno redčiti v 100 ml sterilne 0,9% m/v raztopine natrijevega klorida ali 5% m/v raztopine glukoze. Odmerek je treba dati v enkratni intravenski infuziji v času, ki ne sme biti krajši od 15 minut.

Zdravila Zoledronska kislina Actavis 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 Zoledronska kislina Actavis 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 Zoledronska kislina Actavis je treba bolnike pregledati in tako preveriti, da so ustrezno hidrirani.

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

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

Za zdravljenje indikacij pri osteoporozi in za zdravljenje Pagetove bolezni kosti so na voljo druga zdravila, ki kot učinkovino vsebujejo zoledronsko kislino. Bolniki, ki dobivajo zdravilo Zoledronska kislina Actavis, sočasno ne smejo dobivati takšnih zdravil ali kakšnega drugega difosfonata, kajti učinki kombinacije teh učinkovin niso znani.

Insuficienca ledvic

Bolnike s TIH in z znaki poslabšanja delovanja ledvic je treba ustrezno oceniti in presoditi, ali možna korist zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Actavis odtehta možna tveganja.

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

Zoledronska kislina, uporabljena, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2, je bila povezana s poročili o motenem delovanju ledvic. Med dejavniki, ki lahko povečajo možnost za poslabšanje delovanja ledvic, so dehidracija, že obstoječa ledvična okvara, več ciklov zdravljenja z zoledronsko kislino ali drugimi difosfonati, pa tudi uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Čeprav se tveganje zmanjša, če traja dajanje 4 mg odmerka zoledronske kisline 15 minut, se delovanje ledvic kljub temu lahko poslabša. Poročali so o poslabšanju delovanja ledvic, napredovanju v ledvično odpoved in dializi po začetnem odmerku ali po enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline. Med kronično uporabo

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

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

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

Insuficienca jeter

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

Osteonekroza

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic (ONČ) so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Zoledronska kislina Actavis v kliničnih preskušanjih. Izkušnje po začetku trženja zdravila in literatura kažejo na večjo pogostnost poročil o osteonekrozi čeljustnic glede na tip tumorja (napredovali rak dojke, 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 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 Zoledronska kislina Actavis 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. Kirurški posegi v ustni votlini lahko poslabšajo stanje bolnikov, ki se jim med zdravljenjem z difosfonatom pojavi osteonekroza čeljustnic. O tem, ali prekinitve zdravljenja z difosfonatom zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic pri bolnikih, ki potrebujejo zobozdravstvene posege, ni podatkov.

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 prejema bisfosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi boleznih ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

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

Mišično-skeletne bolečine

Med postmarketinško uporabo so bile pri bolnikih, ki so dobivali zoledronsko kislino, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2, opisane hude bolečine v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so bolnike v nekaterih primerih povsem onеспособile. Vendar so bili takšni primeri redki. Simptomi so se pojavili v času od enega dneva do več mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnikov so simptomi po prenehanju zdravljenja minili. Pri nekaterih od teh bolnikov so se simptomi ponovili ob ponovni uporabi zoledronske kisline ali drugega difosfonata.

Atipični zlomi stegenice

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

Med zdravljenjem z difosfonatom je treba bolnikom naročiti, naj povedo za vsako bolečino v stegnu, kolku ali dimljah, bolnike, ki imajo takšne simptome, pa je treba oceniti glede nepopolnega zloma stegenice.

Hipokalcemija

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zoledronsko kislino, so poročali o hipokalcemiji. Poročali so o razvoju aritmij in nevroloških neželenih dogodkov (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 ogrožajoča (glejte poglavje 4.8).

Pri dajanju zdravila Zoledronska kislina Actavis skupaj z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipokalcemijo, je potrebna previdnost, saj lahko delujejo sinergistično in povzročijo hudo hipokalcemijo (glejte poglavje 4.5). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Actavis je treba izmeriti vrednost kalcija v serumu in odpraviti morebitno hipokalcemijo. Bolniki morajo prejemati zadostno količino kalcija in vitamina D.

Pomožna(e) snov(i)

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah so zoledronska kislino, uporabljeno, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2, dajali sočasno s pogosto uporabljanimi zdravili proti raku, diuretiki, antibiotiki in analgetiki, ne da bi prišlo do klinično očitnega medsebojnega delovanja. Zoledronska kislina ne kaže znatne vezave na plazemske beljakovine in *in vitro* ne zavira človeških encimov P450 (glejte poglavje 5.2), a formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

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).

Previdnost je potrebna, če je zdravilo Zoledronska kislina Actavis uporabljeno skupaj z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili. Pozornost je treba nameniti možnemu pojavu hipomagneziemije med zdravljenjem.

Pri bolnikih z multiplim mielomom se utegne lahko tveganje za moteno delovanje ledvic poveča, če je zdravilo Zoledronska kislina Actavis uporabljeno v kombinaciji s talidomidom.

Pri uporabi zdravila Zoledronska kislina Actavis 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

O uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Reprodukcijske študije z zoledronska kislino na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila Zoledronska kislina Actavis se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj pazijo, da ne bodo zanosile.

Dojenje

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

Plodnost

Možne neželene učinke zoledronske kisline na plodnost staršev in prve generacije F1 potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega farmakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja presnove kalcija v kosteh; to je povzročilo peripartalno hipokalcemijo, kar je učinek difosfonatov kot skupine, distocijo in predčasno prekinitve študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče določiti dejanskega vpliva zoledronske kisline na plodnost pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni učinki, npr. omotica in zaspanost, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zato je med uporabo zdravila Zoledronska kislina Actavis potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V prvih treh dneh po uporabi zoledronske kisline tako, kot je opisano v poglavjih 4.1 in 4.2, je bila pogosto opisana reakcija akutne faze. Med njenimi simptomi so bolečine v kosteh, zvišana telesna

temperatura, utrujenost, artralgiya, mialgiya, mrzlica in artritis z otekanjem sklepov. Ti simptomi po navadi izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pomembna ugotovljena tveganja med uporabo zoledronske kisline pri odobrenih indikacijah so: okvara delovanja ledvic, osteonekroza čeljustnic, reakcija akutne faze, hipokalcemija, atrijska fibrilacija, anafilaksija, intersticijska bolezen pljuč. Pogostnosti vsakega od teh ugotovljenih tveganj prikazuje Preglednica 1.

Tabelirani seznam neželenih učinkov

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

Preglednica 1

Neželeni učinki so razvrščeni po oznakah pogostnosti, najpogostejši najprej, upošteva je naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Pogosti:	Anemija
	Občasni:	Trombocitopenija, levkopenija
	Redki:	Pancitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	Občasni:	Preobčutljivostna reakcija
	Redki:	Angionevrotični edem
<i>Psihiatrične motnje</i>	Občasni:	Anksioznost, motnja spanja
	Redki:	Zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti:	Glavobol
	Občasni:	Omotica, parestezije, disgevizija, hipestezija, hiperestezija, tremor, zaspanost
	Zelo redki:	Konvulzije, hipestezija in tetanija (zaradi hipokalcemije)
<i>Očesne bolezni</i>	Pogosti:	Konjunktivitis
	Občasni:	Zamegljen vid, skleritis in vnetje očnice
	Redki:	Uveitis
	Zelo redki:	Episkleritis
<i>Srčne bolezni</i>	Občasni:	Hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali kolaps obtočil
	Redki:	Bradikardija, aritmija (zaradi hipokalcemije)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	Občasni:	Dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija
	Redki:	Intersticijska bolezen pljuč
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti:	Navzea, bruhanje, zmanjšan apetit
	Občasni:	Driska, zaprtost, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta.
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Občasni:	Srbenje, izpuščaj (vključno z eritematoznim in makularnim izpuščajem), močnejše znojenje

<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Pogosti:	Kostne bolečine, mialgija, artralgiya, generalizirana bolečina
Občasni:	Mišični spazmi, osteonekroza čeljustnic
Zelo redki:	Osteonekroza zunanega slušnega kanala (neželena učinek skupine bisfosfonatov) in osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah vključno s stegenico in kolkom
<i>Bolezni sečil</i>	
Pogosti:	Okvara ledvic
Občasni:	Akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija
Redki:	Pridobljen Fanconijev sindrom
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti:	Zvišana telesna temperatura, gripozni sindrom (vključno z utrujenostjo, mrzlico, splošnim slabim počutjem in zardevanjem)
Občasni:	Astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, draženjem, oteklostjo, zatrdlino), bolečina v prsih, povečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija
Redki:	Artritis in otekanje sklepov kot simptom akutne faze reakcije
<i>Preiskave</i>	
Zelo pogosti:	Hipofosfatemija
Pogosti:	Zvišanje kreatinina in sečnine v krvi, hipokalciemija
Občasni:	Hipomagneziemija, hipokaliemija
Redki:	Hiperkaliemija, hipernatremija

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara delovanja ledvic

Zoledronska kislina, uporabljena, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2, je bila povezana z motenim delovanjem ledvic. V skupni analizi podatkov o varnosti zoledronske kisline iz registracijskih preskušanj pri preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajemajo kosti, so bile pogostnosti neželenih dogodkov, ki so vključevali okvaro ledvic in pri katerih je obstajal sum, da so povezani z zoledronsko kislino, (torej neželenih učinkov), naslednje: multipli mielom (3,2%), rak prostate (3,1%), rak dojke (4,3%), tumor na pljučih in drugi čvrsti tumorji (3,2%). Med dejavniki, ki lahko povečajo možnost poslabšanja delovanja ledvic, so dehidracija, predhodna okvara ledvic, večkratni ciklusi zdravljenja z zoledronsko kislino ali drugimi difosfonati, pa tudi sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil in čas infundiranja, krajši od priporočenega. Poslabšanje delovanja ledvic, napredovanje v ledvično odpoved in dializo so bili zabeleženi pri bolnikih po začetnem ali enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kakršno je zoledronska kislina (glejte poglavje 4.4). Številni od teh bolnikov so prejeli tudi kemoterapijo in kortikosteroide in imeli znake lokalne okužbe, vključno z osteomielitisom. Večina poročil se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali kakšnem drugem dentalnem kirurškem posegu.

Atrijska fibrilacija

V 3-letnem randomiziranem dvojno slepem kontroliranem preskušanju so ocenjevali učinkovitost in varnost 5 mg zoledronske kisline enkrat na leto v primerjavi s placebom pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze (PMO). V tem preskušanju je bila skupna incidenca atrijske fibrilacije 2,5% (pri 96 od 3.862 bolnic) med prejemnicami zoledronske kisline in 1,9% (pri 75 od 3.852 bolnic)

med prejemnicami placeba. Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri prejemnicah 5 mg zoledronske kisline 1,3% (pri 51 od 3.862 bolnic) in pri prejemnicah placeba 0,6% (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesja, opaženega v tem preskušanju, niso opazili v drugih preskušanjih z zoledronsko kislino, vključno s preskušnji 4 mg zoledronske kisline vsake 3-4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem večje incidence atrijske fibrilacije v tem enem kliničnem preskušanju ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila obsega sklop simptomov, med katerimi so zvišana telesna temperatura, mialgija, glavobol, bolečine v okončinah, navzea, bruhanje, driska, artralgijska in artritis z otekanjem sklepov. Ti simptomi se pojavijo ≤ 3 dni po infundiranju zoledronske kisline (uporabljene, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2); reakcijo imenujejo tudi "gripozni" simptomi ali "poodmerni" simptomi.

Atipični zlomi stegenice

Med postmarketinško uporabo so bili opisani naslednji (po pogostnosti redki) učinki: atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (neželen učinek difosfonatov kot skupine).

Neželeni učinki zaradi hipokalciemije

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj z akutnim prevelikim odmerjanjem zoledronske kisline je malo. Opisana je uporaba odmerkov do 48 mg zoledronske kisline po pomoti. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih (glejte poglavje 4.2), je treba natančno kontrolirati, ker so pri takšnih bolnikih opazili okvaro delovanja 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, če je to klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

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

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

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

V prvi randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so 4 mg zoledronske kisline primerjali s placebom za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SRE) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina v odmerku 4 mg je značilno zmanjšala delež bolnikov, ki se jim je pojavil vsaj en z okostjem povezan dogodek (SRE), podaljšala je mediani čas do prvega SRE za > 5 mesecev in zmanjšala letno incidenco dogodkov na bolnika – stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza multiplih dogodkov je pokazala za 36% manjše tveganje za pojav SRE med prejemniki 4 mg zoledronske kisline v primerjavi s placebom. Prejemniki 4 mg zoledronske kisline so navajali manjši porast bolečin kot prejemniki placeba in razlika je bila značilna 3., 9., 21. in 24. mesec. Patološke zlome je imelo manj prejemnikov 4 mg zoledronske kisline. Učinki zdravljenja so bili manj izraziti pri bolnikih z blastnimi lezijami. Rezultate učinkovitosti prikazuje Preglednica 2.

V drugi študiji, ki je zajela bolnike z drugimi čvrstimi tumorji (razen raka dojke ali prostate) je 4 mg zoledronske kisline značilno zmanjšalo delež bolnikov z enim SRE, podaljšalo mediani čas do prvega SRE za > 2 meseca in zmanjšalo stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza multiplih dogodkov je pokazala za 30,7% manjše tveganje za pojav SRE med prejemniki 4 mg zoledronske kisline kot med prejemniki placeba. Rezultate učinkovitosti prikazuje Preglednica 3.

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

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Delež bolnikov s SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Vrednost p	0,028		0,052		0,119	
Mediani čas do SRE (dnevi)	488	321	ND	ND	ND	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 multiplih dogodkov** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
Vrednost p	0,002		NP		NP	

* Vključuje vretenčne in nevretenčne zlome

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

ND Ni dosežen

NP Ne pride v poštev

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

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo	Zoledronska kislina 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Delež bolnikov s SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Vrednost p	0,039		0,064		0,173	
Mediani čas do SRE (dnevi)	236	155	ND	ND	424	307
Vrednost p	0,009		0,020		0,079	
Stopnja obolenosti skeleta	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Vrednost p	0,012		0,066		0,099	
Zmanjšanje tveganja za pojav multiplih dogodkov** (%)	30,7	-	NP	NP	NP	NP
Vrednost p	0,003		NP		NP	

* Vključuje vretenčne in nevretenčne zlome

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

ND Ni dosežen

NP Ne pride v poštev

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

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

	<u>Katerikoli SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomi*</u>		<u>Radioterapija kosti</u>	
	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Delež bolnikov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Vrednost p	0,198		0,653		0,037	
Mediani čas do SRE (dnevi)	376	356	ND	714	ND	ND
Vrednost p	0,151		0,672		0,026	
Stopnja obolenosti skeleta	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Vrednost p	0,084		0,614		0,015	

	Katerikoli SRE (+TIH)		Zlomi*		Radioterapija kosti	
	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronska kislina 4 mg	Pam 90 mg
Zmanjšanje tveganja za pojav multiplih dogodkov** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
Vrednost p	0,030		NP		NP	

* Vključuje vretenčne in nevretenčne zlome

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

ND Ni dosežen

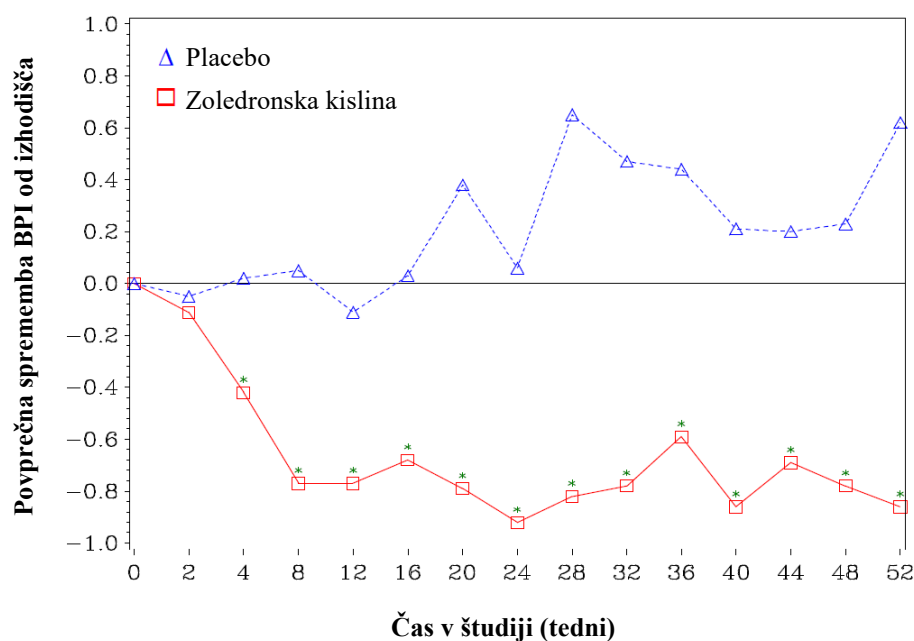
NP Ne pride v poštev

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

Pogostnost SRE (dogodki/človek-leto) je bila 0,628 z zoledronska kislino in 1,096 s placebom. Delež bolnic z vsaj enim SRE (razen hiperkalcemije) je bil v skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, 29,8%, v skupini s placebom pa 49,6% (p=0,003). Mediani čas do pojava prvega SRE v skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, do konca študije ni bil dosežen in je bil značilno daljši kot s placebom (p=0,007). Analiza multiplih dogodkov je pokazala, da je 4 mg zoledronske kisline v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za SRE za 41% (razmerje tveganj=0,59, p=0,019).

V skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, so v primerjavi s placebom ugotovili statistično značilno izboljšanje ocene bolečin (z uporabo lestvice BPI – Brief Pain Inventory) po 4 tednih in na vseh nadaljnjih časovnih točkah med študijo (Slika 1). Z zoledronska kislino so bile ocene bolečin ves čas pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečin je spremljal trend zmanjševanja na lestvici uporabe analgetikov.

Slika 1: Povprečna sprememba ocene BPI od izhodišča. Označene so statistično značilne razlike (*p < 0,05) za primerjavo med zdravljenjema (4 mg zoledronske kisline v prim. 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 TIH

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

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

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

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

*Vrednosti p v primerjavi s pamidronatom.

Mediani čas do normokalcemije je bil 4 dni. Mediani časa do ponovitve (ponovno zvišanje za albumin korigiranega serumskega kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) je bil pri prejemnikih zoledronske kisline od 30 do 40 dni in pri prejemnikih 90 mg pamidronata 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 so 69 bolnikov s ponovitvijo ali odpornostjo proti uvodnemu zdravljenju (4 ali 8 mg zoledronske kisline ali 90 mg pamidronata) ponovno zdravili z 8 mg zoledronske kisline. Delež odziva pri teh bolnikih je bil okrog 52%. Ker so bili ti bolniki ponovno zdravljeni samo z odmerkom 8 mg, ni na voljo podatkov, ki bi omogočali primerjavo z odmerkom 4 mg zoledronske kisline.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) so bile splošne varnostne značilnosti med vsem tremi terapevtskimi skupinami (4 in 8 mg zoledronske kisline oz. 90 mg pamidronata) podobne po vrsti in izrazitosti.

Pediatrična populacijaRezultati kliničnih preskušanj zdravljenja hude osteogenesis imperfecta pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 17 let

Učinke intravenske zoledronske kisline pri pediatričnih bolnikih s hudo osteogenesis imperfecta tipov I, III in IV (starih od 1 do 17 let), 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 bolniki opravili od 4- do 9-tedensko obdobje presejanja, med katerim so vsaj 2 tedna jemali vitamin D in dodatke elementarnega kalcija. V kliničnem programu so bolniki v starosti od 1 do < 3 leta prejeli 0,025 mg/kg zoledronske kisline (do največ 0,35 mg v enkratnem odmerku) na 3 mesece, bolniki v starosti od 3 do 17 let pa 0,05 mg/kg zoledronske kisline (do največ 0,83 mg v enkratnem odmerku) na 3 mesece. Pri otrocih, ki so končali enoletno zdravljenje z zoledronske kislino ali pamidronatom v osnovni študiji, so opravili še podaljšanje študije. Namenjeno je bilo preučiti dolgoročne splošne in ledvične varnosti med uporabo zoledronske kisline enkrat ali dvakrat na leto v 12-mesečnem podaljšanju.

Primarni opazovani dogodek študije je bila odstotna sprememba mineralne gostote kosti (MGK) v ledveni hrbtenici po 12 mesecih zdravljenja v primerjavi z izhodiščem. Ocenjeni učinki zdravljenja na MGK so bili podobni pri obeh učinkovinah, vendar načrt preskušanja ni bil dovolj robusten, da bi lahko potrdili neinferiornost zoledronske kisline. Še zlasti ni bilo jasnih dokazov o učinkovitost glede incidence zlomov ali bolečin. Zlome dolgih kosti spodnjih okončin so kot neželene učinke pri bolnikih s hudo osteogenesis imperfecta zabeležili pri približno 24% (stegnenica) oz. 14% (golenica) prejemnikov zoledronske kisline in pri približno 12% (stegnenica) in 5% (golenica) prejemnikov pamidronata, in sicer ne glede na vrsto bolezni in vzročnost, toda celotna incidenca zlomov je bila med prejemniki zoledronske kisline in prejemniki pamidronata podobna: 43% (32/74) v primerjavi z 41% (31/76). Interpretacijo tveganja za zlome otežuje dejstvo, da so pri bolnikih s hudo osteogenesis imperfecta pogosti kot del bolezenskega dogajanja.

Vrste neželenih učinkov v tej populaciji so bile podobne tistim pri odraslih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti (glejte poglavje 4.8). V Preglednici 6 so prikazani neželeni učinki, razvrščeni po pogostosti. Uporabljena je naslednja običajna razvrstitev: 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 ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 6: Neželjeni učinki, ugotovljeni pri pediatričnih bolnikih s hudo osteogenesis imperfecta¹

Bolezni živčevja	Pogosti:	Glavobol
Srčne bolezni	Pogosti:	Tahikardija
Bolezni dihal, prsnega 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, artralgijska, mišično-skeletne bolečine
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti: Pogosti:	Pireksija, utrujenost Reakcija akutne faze, bolečina
Preiskave	Zelo pogosti: Pogosti:	Hipokalcemija Hipofosfatemija

¹Neželene učinke s pogostnostjo < 5% so ocenili z medicinskega vidika in pokazalo se je, da se ujemajo z že ugotovljenimi varnostnimi značilnostmi zoledronske kisline, uporabljene, kot je navedeno v poglavjih 4.1 in 4.2 (glejte poglavje 4.8).

Pri pediatričnih bolnikih s hudo osteogenesis imperfecta je zoledronska kislina povezana z večjim tveganjem za reakcijo akutne faze, hipokalcemijo in nepojasnjeno tahikardijo kot uporaba pamidronata, vendar se je z nadaljnjimi infuzijami ta razlika zmanjševala.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Intravensko uporabljena zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa v treh fazah: najprej se pojavi hitro dvofazno izginotje iz sistemskega 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 urinu $39 \pm 16\%$ danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo.

Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski obtok in se iz telesa izloča skozi ledvice. Celotni telesni očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa in telesna masa. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30% znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infuzije, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije po času.

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

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

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

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

Posebne populacije

Pediatrični bolniki

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

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

Subkronična in kronična toksičnost

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

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

V dolgoročnih živalskih študijah ponavljajočih se parenteralnih odmerkov so bile varnostne meje glede na ledvične učinke ozke, toda kumulativna raven brez neželenih učinkov (NOAEL) v študijah enkratnega odmerka (1,6 mg/kg) in večkratnih odmerkov do en mesec (0,06 do 0,6 mg/kg/dan) niso pokazale ledvičnih učinkov v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu terapevtskemu odmerku za človeka ali večji od njega. Dolgoročno večkratno dajanje v odmerkih okrog največjega terapevtskega

odmerka zoledronske kisline za človeka je povzročilo toksične učinke na drugih organih, vključno s prebavili, jetri, vranico in pljuči, in na mestih intravenskega injiciranja.

Reproduktivna toksičnost

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

Mutagenost in kancerogeni potencial

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Da bi se izognili potencialnim inkompatibilnostim, je treba zdravilo Zoledronska kislina Actavis 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje redčiti z 0,9% m/v raztopino natrijevega klorida ali 5% m/v raztopino glukoze.

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po redčenju: Kemična in fizikalna stabilnost sta med uporabo dokazani 24 ur pri temperaturi od 2°C - 8°C in pri temperaturi 25°C po redčenju s 100 ml 0,9% m/v raztopine natrijevega klorida ali 100 ml 5% m/v glukoze. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj po redčenju. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2°C - 8°C. Če je raztopina shranjena v hladilniku, je treba pustiti, da pred infundiranjem doseže sobno temperaturo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja zdravila Zoledronska kislina Actavis po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml koncentrata v plastični viali iz prozornega, brezbarvnega oleofinskega polimera, zaprti z zamaškom iz brombutilne gume, prekrite s fluoropolimerom, in aluminijsko zaporsko s plastičnim snemnim delom.

Pakiranja po 1, 4 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred dajanjem zdravila je treba 5 ml koncentrata iz ene viala ali potrebno izvlečeno količino koncentrata dodatno redčiti s 100 ml raztopine za infundiranje brez kalcija (0,9% m/v raztopine natrijevega klorida ali 5% m/v raztopine glukoze).

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

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

Uporabiti se sme le bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Neuporabljenega zdravila Zoledronska kislina Actavis se ne sme izliti v gospodinjske odplake.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

EU/1/12/759/001
EU/1/12/759/002
EU/1/12/759/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. april 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 9. december 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM. LLLL

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

Actavis Italy S.p.A
Via Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italija

B. POGOJI IN 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)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem 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).

Če datum predložitve PSUR in posodobitve RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

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 VIALE****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline (kot monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje manitol, natrijev citrat in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

1 x 5 ml viala

4 x 5 ml viala

10 x 5 ml viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

Rok uporabnosti po razredčenju: Glejte navodilo.

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

EU/1/12/759/001 1viala
EU/1/12/759/002 4 viala
EU/1/12/759/003 10 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

<Navedba smiselno ni potrebna.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

< PC {številka}
SN {številka}
NN {številka} >

< Navedba smiselno ni potrebna.>

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zoledronska kislina Actavis 4 mg/5 ml sterilen koncentrat
zoledronska kislina
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo redčite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

4 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

[Actavis logo]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

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

Kaj vsebuje navodilo

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

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

Učinkovina v zdravilu Zoledronska kislina Actavis je zoledronska kislina, ki spada v skupino snovi, imenovanih difosfonati. Zoledronska kislina deluje tako, da se veže na kost in upočasni hitrost spreminjanja kosti. Uporablja se:

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Zoledronska kislina Actavis

Natančno upoštevajte vsa zdravnikova navodila.

Zdravnik vam bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Actavis opravil preiskave krvi in bo v rednih presledkih kontroliral vaš odziv na zdravljenje.

Zdravila Zoledronska kislina Actavis ne smete dobiti

- če ste alergični na zoledronsko kislino, kakšen drug difosfonat (skupina zdravil, v katero spada zdravilo Zoledronska kislina Actavis) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Zoledronska kislina Actavis, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste imeli kakšne **težave z ledvicami**.
- če imate ali ste imeli **bolečine, oteklost ali omrtvičenost** čeljusti, občutek teže v čeljusti ali mahanje zoba. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Actavis opravite zobozdravstveni pregled.
- če imate kakšno **zobozdravstveno zdravljenje** ali imate predviden kakšen zobozdravstveni poseg, morate svojemu zobozdravniku povedati, da dobivate zdravilo Zoledronska kislina Actavis in obvestite svojega zdravnika o zdravljenju zob.

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

Bolniki, stari 65 let ali več

Bolniki, stari 65 let ali več, lahko dobivajo zdravilo Zoledronska kislina Actavis. Ni dokazov, da bi bili potrebni posebni previdnostni ukrepi.

Otroci in mladostniki

Zdravila Zoledronska kislina Actavis ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Zoledronska kislina Actavis

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

- aminoglikozide (zdravila za zdravljenje hudih 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, kajti kombinacija aminoglikozidov in difosfonatov lahko preveč zniža koncentracijo kalcija v krvi.
- Talidomid (zdravilo za zdravljenje določene vrste krvnega raka, ki zajame kosti) ali druga zdravila, ki lahko škodujejo ledvicam.
- druga zdravila, ki vsebujejo zoledronsko kislino, kakršna se uporabljajo za zdravljenje osteoporoze in drugih nerakavih bolezni kosti, ali kakšen drug difosfonat, kajti kombinirani učinki teh zdravil, uporabljenih skupaj z zdravilom Zoledronska kislina Actavis, niso znani.
- antiangiogena zdravila (uporabljana za zdravljenje raka), ker kombinacijo le-teh z zoledronsko kislino povezujejo s povečanim tveganjem za osteonekrozo čeljustnic (ONČ).

Nosečnost in dojenje

Zdravila Zoledronska kislina Actavis ne smete dobiti, če ste noseči. Zdravniku morate povedati, če ste noseči, ali če mislite, da ste noseči.

Če dojite, ne smete dobiti zdravila Zoledronska kislina Actavis.

Če ste noseči ali dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

V zelo redkih primerih sta se med uporabo zoledronske kisline pojavili dremavost in zaspanost. Zato morate biti previdni pri upravljanju motornih vozil, uporabi strojev in opravljanju drugih nalog, ki zahtevajo popolno pozornost.

Zdravilo Zoledronska kislina Actavis vsebuje natrij

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

3. Kako se uporablja zdravilo Zoledronska kislina Actavis

- Zdravilo Zoledronska kislina Actavis sme dati samo zdravstveni delavec, usposobljen za intravensko dajanje difosfonatov, tj. dajanje difosfonatov v veno.
- Zdravnik vam bo priporočil, da pred vsakim zdravljenjem s tem zdravilom popijete dovolj vode; to bo pomagalo preprečiti dehidracijo.
- Natančno upoštevajte tudi vsa druga navodila, ki jih dobite od svojega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.

Koliko zdravila Zoledronska kislina Actavis se daje

- Običajni posamezni odmerek je 4 mg.
- Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik dal manjši odmerek, odvisno od tega, kako izrazite so vaše težave z ledvicami.

Kako pogosto se daje zdravilo Zoledronska kislina Actavis

- Če zdravilo dobivate za preprečevanje zapletov na kosteh zaradi kostnih metastaz, boste dobivali po eno infuzijo zdravila Zoledronska kislina Actavis na tri do štiri tedne.
- Če zdravilo dobivate za zmanjšanje količine kalcija v krvi, boste praviloma dobili le eno infuzijo zdravila Zoledronska kislina Actavis.

Kako se daje zdravilo Zoledronska kislina Actavis

- Zdravilo Zoledronska kislina Actavis se daje kot infuzija v veno; infundiranje mora trajati vsaj 15 minut in zdravilo mora biti uporabljeno kot samostojna intravenska raztopina z ločenim infuzijskim sistemom.

Bolnikom, ki nimajo previsoke koncentracije kalcija v krvi, bo zdravnik predpisal tudi dodatke kalcija in vitamina D, ki jih je treba jemati vsak dan.

Če ste dobili več zdravila Zoledronska kislina Actavis, kot bi ga smeli

Če ste dobili odmerek, večji od priporočenega, vas mora zdravnik natančno kontrolirati, ker se lahko pojavijo nepravilnosti elektrolitov v serumu (npr. nenormalna koncentracija kalcija, fosforja in magnezija) in/ali spremenjeno delovanje ledvic, vključno z odpovedjo ledvic. Če se vam koncentracija kalcija preveč zniža, boste morda morali dobiti dodatni 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.

Zdravniku morate takoj povedati, če se vam pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov:

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

- Huda okvara ledvic (to zdravnik po navadi ugotovi zdravnik z določenimi specifičnimi preiskavami krvi).
- Nizka koncentracija kalcija v krvi.

Občasni (pojavi se lahko pri 1 od 100 bolnikov):

- Bolečine v ustih, zobeh in/ali čeljustih, oteklost ali neceljenje ran v ustni votlini ali čeljusti, izcedek, odrevenelost ali občutek teže v čeljusti ali majanje zoba. To so lahko znaki okvare čeljusti (osteonekroze). Če med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom

Zoledronska kislina Actavis pride do navedenih simptomov, morate to nemudoma povedati svojemu zdravniku ali zobozdravniku.

- Pri bolnicah, ki so dobivale zoledronsko kislino zaradi postmenopavzalne osteoporoze, so opazali neredno bitje srca (atrijsko fibrilacijo). Trenutno ni jasno, ali zoledronska kislina povzroča to neredno bitje srca, a če se vam potem, ko ste dobili zoledronsko kislino, pojavijo takšni simptomi, morate to povedati svojemu zdravniku.
- Huda alergijska reakcija: kratka sapa, oteklost predvsem obraza in žrela.

Redki (pojavijo se lahko pri 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 (pojavijo se lahko pri 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 Zoledronska kislina Actavis pojavijo simptomi kot so pojav bolečine, ki je prej ni bilo, poslabšanje obstoječe bolečine ali okornost, takoj obvestite zdravnika.

Zdravniku morate čim prej povedati, če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

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

- Nizka koncentracija fosfata v krvi.

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

- Glavobol in gripi podoben sindrom, ki obsega zvišano telesno temperaturo, utrujenost, šibkost, zaspanost, mrzlico in bolečine v kosteh, sklepih in/ali mišicah. V večini primerov ni potrebno kakšno posebno zdravljenje in simptomi v kratkem (čez nekaj ur ali dni) izginejo.
- Prebavne reakcije, npr. slabost v želodcu in bruhanje, pa tudi izguba apetita.
- Konjunktivitis.
- Nizko število rdečih krvnih celic (anemija).

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

- Preobčutljivostne reakcije.
- Nizek krvni tlak.
- Bolečine v prsnem košu.
- Kožne reakcije (pordelost in oteklost) na mestu infundiranja, izpuščaji, srbenje.
- Visok krvni tlak, kratka sapa, omotica, tesnoba, motnje spanja, motnje okušanja, tresenje, mravljinčenje ali omrtvičenost dlani in stopal, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, suha usta.
- Majhno število belih krvnih celic in krvnih ploščic.
- Nizka koncentracija magnezija in kalija v krvi. Zdravnik vas bo kontroliral in bo ustrezno ukrepal.
- Povečanje telesne mase.
- Povečano znojenje.
- Zaspanost.
- Zamegljen vid, solzenje, občutljivost oči za svetlobo.
- Nenadna hladnost z omedlevico, šibkostjo ali kolapsom.
- Težko dihanje s piskanjem ali kašljem.
- Koprivnica.

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

- Počasno bitje srca.
- Zmedenost.
- Redko se lahko pojavi nenavaden zlom stegenice, predvsem pri bolnikih, ki dolgo trajno

prejemajo zdravljenje za osteoporozo. Če se vam pojavijo bolečine, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah, se morate posvetovati s svojim zdravnikom, kajti to so lahko zgodnji znaki možnega zloma stegenice.

- Intersticijska bolezen pljuč (vnetje tkiva okoli zračnih mešičkov v pljučih).
- Gripi podobni simptomi, vključno z artritisom in otekanjem sklepov.
- Boleča pordelost in/ali oteklost oči.

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

- Omedlevica zaradi nizkega krvnega tlaka.
- Hude bolečine v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki bolnika v nekaterih primerih onemogočijo.

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 Zoledronska kislina Actavis

Vaš zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vedo, kako pravilno shranjevati zdravilo Zoledronska kislina Actavis.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zoledronska kislina Actavis

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

Izgled zdravila Zoledronska kislina Actavis in vsebina pakiranja

Zdravilo Zoledronska kislina Actavis je na voljo kot bister in brezbarven koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat) v plastični viali. Ena viala vsebuje 5 ml raztopine.

Zdravilo Zoledronska kislina Actavis je opremljeno v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 4 ali 10 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islandija

Proizvajalec

Actavis Italy S.p.A.

Via Pasteur 10

20014 Nerviano (MI)

Italija

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

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

--

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava in dajanje zdravila Zoledronska kislina Actavis

- Za pripravo raztopine za infundiranje, ki vsebuje 4 mg zdravila Zoledronska kislina Actavis, koncentrat zdravila Zoledronska kislina Actavis (5,0 ml) dodatno redčite s 100 ml raztopine za infundiranje, ki ne vsebuje kalcija in drugih dvovalentnih kationov. Če je potreben nižji odmerek zdravila Zoledronska kislina Actavis, najprej izvlecite ustrezno količino, kot je označeno spodaj, in nato naprej redčite s 100 ml raztopine za infundiranje. Da bi se izognili možnim inkompatibilnostim, mora biti raztopina za infundiranje, uporabljena za redčenje, bodisi 0,9% m/v raztopina natrijevega klorida ali 5% m/v raztopina glukoze.

Koncentrata zdravila Zoledronska kislina Actavis ne smete mešati z raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali kakšne druge dvovalentne katione, npr. z raztopino Ringerjevega laktata.

Navodila za pripravo nižjih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Actavis:

Izvlecite ustrezno količino tekočega koncentrata:

- 4,4 ml za odmerek 3,5 mg
 - 4,1 ml za odmerek 3,3 mg
 - 3,8 ml za odmerek 3,0 mg
- Samo za enkratno uporabo. Vso neporabljeno raztopino je treba zavreči. Uporabiti se sme le bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve. Pri pripravi infuzije je treba upoštevati aseptične postopke.
 - Rok trajanja po redčenju: Kemična in fizikalna stabilnost sta med uporabo dokazani 24 ur pri temperaturi od 2°C - 8°C in pri temperaturi 25°C po redčenju s 100 ml 0,9% m/v raztopine natrijevega klorida ali 100 ml 5% m/v glukoze. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino za infundiranje uporabiti takoj po redčenju. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2°C - 8°C. Če je raztopina shranjena v hladilniku, je treba pustiti, da pred infundiranjem doseže sobno temperaturo.

- Raztopino, ki vsebuje zoledronsko kislino, je treba dati kot samostojno 15-minutno intravensko infuzijo z ločenim infuzijskim sistemom. Pred dajanjem zdravila Zoledronska kislina Actavis in po njem je treba preveriti stanje bolnikove hidracije in tako zagotoviti, da je ustrezno hidriran.
- Ker podatkov o kompatibilnosti zdravila Zoledronska kislina Actavis z drugimi intravensko uporabljanimi snovmi ni, se zdravila Zoledronska kislina Actavis ne sme mešati z drugimi zdravili/snovmi in ga je vedno treba dati z ločenim infuzijskim sistemom.

Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Actavis

- Zdravilo Zoledronska kislina Actavis shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Zdravila Zoledronska kislina Actavis ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake EXP.
- To zdravilo ne potrebuje posebnih pogojev za shranjevanje.
Za pogoje shranjevanja zdravila Zoledronska kislina Actavis po redčenju, glejte "Rok trajanja po redčenju" zgoraj.