

1. IME ZDRAVILA

Aclasta 5 mg raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka steklenica s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze

- pri postmenopavzalnih ženskah,
- pri odraslih moških,

s povečanim tveganjem za zlome, vključno s tistimi z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi.

Zdravljenje osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi

- pri postmenopavzalnih ženskah,
- pri odraslih moških,

pri katerih obstaja povečano tveganje za zlom.

Zdravljenje Pagetove bolezni kosti pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preden bolniki dobijo zdravilo Aclasta, morajo biti primerno hidrirani. To je posebno pomembno za starejše (stare 65 let ali več) in za bolnike, ki jemljejo tudi diuretike.

Skupaj z dajanjem zdravila Aclasta se priporoča zadostno uživanje kalcija in vitamina D.

Osteoporoza

Za zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze, osteoporoze pri moških in osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi je priporočen odmerek ena intravenska infuzija s 5 mg zdravila Aclasta enkrat na leto.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Aclasta je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Pri bolnikih z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi je priporočeno dati infuzijo zdravila Aclasta

najmanj dva tedna po oskrbi zloma kolka (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi je pred prvo infuzijo zdravila Aclasta priporočen večji začetni odmerek vitamina D 50.000 do 125.000 i.e. peroralno ali intramuskularno.

Pagetova bolezen

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

Ponovno zdravljenje Pagetove bolezni: Po začetnem zdravljenju Pagetove bolezni z zdravilom Aclasta opažajo pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje, obdobje dolgotrajne remisije. Ponovno zdravljenje Pagetove bolezni kosti pomeni dodatno intravensko infuzijo zdravila Aclasta 5 mg eno leto ali več po začetnem zdravljenju bolnikov, pri katerih pride do ponovitve bolezni. O ponovnem zdravljenju Pagetove bolezni je na voljo omejeno število podatkov (glejte poglavje 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Zdravilo Aclasta je kontraindicirano pri bolnikih z očistkom kreatinina < 35 ml/min (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši (\geq 65 let)

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Aclasta se aplicira prek infuzijskega sistema s prezračevanjem in sicer počasi s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Za informacije o infundiranju zdravila Aclasta glejte poglavje 6.6.

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Aclasta, je treba izročiti Navodilo za uporabo in Opozorilno kartico za bolnika.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ledvična funkcija

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

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

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

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

Hipokalcemija

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

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

Skupaj z dajanjem zdravila Aclasta je priporočeno zadostno uživanje kalcija in vitamina D. Poleg tega je bolnikom s Pagetovo boleznijo zelo priporočljivo zagotoviti zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zdravila Aclasta (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba poučiti o simptomih hipokalcemije in jim med obdobjem tveganja nuditi ustrezno klinično spremljanje. Bolnikom s Pagetovo boleznijo je priporočljivo izmeriti koncentracijo kalcija v serumu pred infuzijo zdravila Aclasta.

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

Osteonekroza čeljusti

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

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

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

- moč delovanja zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje pri močnejših zdravilih), način vnosa (tveganje je večje pri parenteralnem vnosu) in kumulativni odmerek danih zaviralcev resorpcije kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje zobne proteze, bolezen zob v anamnezi, invazivni zobozdravstveni posegi, na primer ekstrakcija zoba.

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

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

Osteonekroza zunanjšega slušnega kanala

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 bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. 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.

Splošno

Incidenco simptomov po odmerjanju, ki nastopijo v prvih treh dneh po aplikaciji zdravila Aclasta, je mogoče znižati z jemanjem paracetamola ali ibuprofena kmalu po aplikaciji zdravila Aclasta.

Za onkološke indikacije so na voljo druga zdravila, ki kot zdravilno učinkovino vsebujejo zoledronska kislino. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Aclasta, ne smejo sočasno prejemati omenjenih zdravil oziroma katerega od drugih difosfonatov, saj ni znano, kako navedena zdravila delujejo v kombinaciji.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100-mililitrsko vialo zdravila Aclasta, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Uporaba zdravila Aclasta ni priporočena pri ženskah v rodni dobi.

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

Neželene učinke zoledronske kisline na plodnost generacije staršev in prve generacije potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega framakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja mobilizacije kalcija iz kosti, ki ga povzroča proučevano zdravilo. To je v obdobju okrog poroda povzročalo hipokalcemijo (kar je značilno za celo skupino difosfonatov), distocijo in predčasno prekinitve študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče ugotavljati dejanskega vpliva zdravila Aclasta na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni učinki, kot je na primer omotičnost, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Deleži vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, so bili po prvi infuziji 44,7 %, po drugi infuziji 16,7 %, po tretji infuziji pa 10,2 %. Po prvi infuziji so bile incidence posameznih neželenih učinkov naslednje: zvišana telesna temperatura (17,1 %), mialgija (7,8 %), gripi podobna bolezen (6,7 %), artralgiya (4,8 %) in glavobol (5,1 %). Incidenca teh učinkov je izrazito upadla pri naslednjih letnih odmerjanjih zdravila Aclasta. Večina teh učinkov je nastopila v prvih treh dneh po aplikaciji zdravila Aclasta. Večina teh učinkov je bila blagih do zmernih, izzveneli so v treh dneh po nastopu. V manjši študiji, v kateri so uporabljali profilakso proti neželenim učinkom, so bili deleži vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, nižji, in sicer po prvi infuziji 19,5 %, po drugi infuziji 10,4 %, po tretji infuziji pa 10,7 %.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

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

Preglednica 1

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

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

[#] pri bolnikih, ki so sočasno jemali glukokortikoide

^{*} pogosti samo pri Pagetovi bolezni

^{**} na podlagi postmarketinških poročil; pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

[†] ugotovljeno z izkušnjami v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Atrijska fibrilacija

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

Učinki po skupinah

Okvara ledvic

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

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

Hipokalcemija

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

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

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

V preskušanju zdravljenja postmenopavzalne osteoporoze, v preskušanju preventive kliničnih zlomov po zlomu kolka in v preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni so vsi bolniki prejeli ustrezne dodatke vitamina D in kalcija (glejte tudi poglavje 4.2). V preskušanju preventive kliničnih zlomov po nedavnem zlomu kolka niso rutinsko merili koncentracij vitamina D, vendar je večina bolnikov pred aplikacijo zdravila Aclasta prejela večji začetni odmerek vitamina D (glejte poglavje 4.2).

Lokalne reakcije

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

Osteonekroza čeljusti

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

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

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

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

Klinična učinkovitost pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze (PFT)

Učinkovitost in varnost zdravila Aclasta 5 mg na leto 3 leta zapored so dokazali pri postmenopavzalnih ženskah (7.736 ženskah, starih 65-89 let), ki so imele: bodisi vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice $\leq -1,5$, pri tem pa prisotna vsaj dva manjša zloma ali en srednje hud zlom vretenca, ali pa vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice $\leq -2,5$ z znaki prisotnega enega ali več zlomov vretenc ali brez njih. 85 % bolnic prej še ni prejemale difosfonatov. Ženske, ki so jih pregledovali glede zlomov vretenc, niso sočasno prejemale zdravil za zdravljenje osteoporoze, ki so jih sicer lahko prejemale tiste ženske, ki so jih pregledovali samo glede zlomov kolka in kliničnih zlomov. Sočasno zdravljenje osteoporoze je vključevalo: kalcitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonsko nadomestno zdravljenje, tibolon; uporaba drugih difosfonatov pri tem ni bila dovoljena. Vse ženske so prejemale dodatke 1.000 do 1.500 mg elementarnega kalcija in vitamina D v odmerkih 400 do 1.200 i.e. dnevno.

Učinek na morfometrično opredeljene zlome vretenc

Zdravilo Aclasta je statistično značilno znižalo incidenco enega ali več novih zlomov vretenc tako v obdobju treh let kot tudi že po enem letu opazovanja (glejte preglednico 2).

Preglednica 2 Pregled učinkovitosti glede zlomov vretenc po 12, 24 in 36 mesecih

Izid	Aclasta (%)	placebo (%)	absolutno znižanje odstotka zlomov % (IZ)	relativno znižanje odstotka zlomov % (IZ)
vsaj en nov zlom vretenca (v prvem letu)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
vsaj en nov zlom vretenca (v prvih dveh letih)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
vsaj en nov zlom vretenca (v prvih treh letih)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

Pri bolnikih, ki so bili stari 75 let ali starejši in so prejemali zdravilo Aclasta, je bilo tveganje za zlome vretenc za 60 % manjše v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (p<0,0001).

Učinek na zlome kolkov

Zdravilo Aclasta je pokazalo stalen učinek v obdobju 3 let, kar je omogočilo 41-odstotno znižanje tveganja za zlom kolkov (95 % IZ: 17 % do 58 %). Delež zlomov kolka je bil 1,44 % v skupini z zdravilom Aclasta v primerjavi z 2,49 % v skupini s placebom. Zmanjšanje tveganja je bilo 51-odstotno v skupini bolnikov, ki še niso jemali difosfonatov, in 42-odstotno pri bolnikih, ki so lahko sočasno jemali druga zdravila za zdravljenje osteoporoze.

Učinek na vse klinične zlome

Vsi klinični zlomi so bili dokazani radiografsko in/ali na podlagi kliničnih znakov. Pregled izsledkov je prikazan v preglednici 3.

Preglednica 3 Primerjava incidenc ključnih kliničnih zlomov med obema načinoma zdravljenja v obdobju 3 let

Izid	Aclasta (N=3.875) delež dogodkov (%)	placebo (N=3.861) delež dogodkov (%)	absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
katerikoli klinični zlom (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
klinični zlom vretenca (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
nevretenčni zlom (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*

*vrednost $p < 0,001$, **vrednost $p < 0,0001$

(1) brez zlomov prstov rok in nog ter zlomov na področju obraza
(2) vključno s kliničnimi zlomi prsnih in ledvenih vretenc

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

Zdravilo Aclasta je statistično značilno povečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice, kolka in distalnega dela koželjnice v primerjavi s placebom po vseh obdobjih opazovanja (po 6, 12, 24 in 36 mesecih). Zdravljenje z zdravilom Aclasta je v obdobju 3 let zvečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 6,7 %, celotnega kolka za 6,0 %, vratu stegenice za 5,1 % in distalnega dela koželjnice za 3,2 % v primerjavi s placebom.

Histologija kosti

Eno leto po tretjem letnem odmerku so 152 postmenopavzalnim bolnicam z osteoporozo, ki so se zdravile z zdravilom Aclasta (N=82) oziroma s placebom (N=70), opravili biopsijo kosti iz grebena črevnice (crista iliaca). Histomorfometrična analiza je pokazala 63 % zmanjšanje pregradnje kosti. Pri bolnicah, ki so se zdravile z zdravilom Aclasta, niso odkrili osteomalacije, fibroze kostnega mozga ali tvorbe retikularne kostnine. Označevanje s tetraciklini je bilo mogoče odkriti v vseh 82 biopsijskih vzorcih bolnic, ki so bile zdravljene z zdravilom Aclasta z izjemo enega vzorca. Analiza s pomočjo mikroročunalniške tomografije (μ CT) je pokazala povečan volumen trabekularne kostnine in ohranjeno trabekularno strukturo kosti pri bolnicah, ki so se zdravile z zdravilom Aclasta, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo.

Označevalci pregradnje kosti

V celotnem poteku študije so podskupinam, ki so zajemale od 517 do 1.246 bolnic, v rednih intervalih pregledovali kostno specifično alkalno fosfatazo (bone specific alkaline phosphatase - BSAP), N-končni propeptid kolagena tipa I (N-terminal propeptide of type I collagen - PINP) v serumu in beta C-telopeptide (b-CTX). Zdravljenje z odmerkom zdravila Aclasta 5 mg na leto je statistično značilno znižalo koncentracijo kostno specifične alkalne fosfataze po 12 mesecih za 30 % glede na izhodišče. Znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 28 % pod izhodiščnimi vrednostmi. Koncentracije N-končnega propeptida kolagena tipa I so se po 12 mesecih statistično značilno znižale za 61 % od izhodiščnih vrednosti, znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 52 % pod izhodiščnimi vrednostmi. Koncentracije beta C-telopeptida so se po 12 mesecih statistično značilno znižale za 61 % od izhodiščnih vrednosti, znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 55 % pod izhodiščnimi vrednostmi. V celotnem obdobju so bile ob koncu vsakega leta koncentracije označevalcev pregradnje kosti v okviru premenopavzalnih vrednosti. Ponovljeno odmerjanje ni povzročalo nadaljnjega zniževanja koncentracij označevalcev pregradnje kosti.

Učinek na telesno višino

V triletni študiji osteoporoze so enkrat na leto s stadiometrom izmerili telesno višino. V skupini z zdravilom Aclasta je bilo zniževanje telesne višine za približno 2,5 mm manjše kot v skupini s placebom (95 % IZ: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Število dni nezmožnosti

Zdravilo Aclasta je v primerjavi s placebom statistično značilno znižalo povprečno število dni z omejeno aktivnostjo zaradi bolečin v hrbtu za 17,9 dni in število dni, v katerih je zaradi bolečin v hrbtu potreben počitek v postelji, za 11,3 dni. Poleg tega je v primerjavi s placebom statistično značilno znižalo povprečno število dni z omejeno aktivnostjo zaradi zlomov za 2,9 dni in število dni, v katerih je zaradi zlomov potreben počitek v postelji, za 0,5 dni (v vseh primerih $p < 0,01$).

Klinična učinkovitost pri zdravljenju osteoporoze pri bolnikih s povečanim tveganjem za zlome po nedavnem zlomu kolka (RFT)

Incidenca kliničnih zlomov, vključno z zlomi vretenc, nevretenčnimi zlomi in zlomi kolka, so vrednotili pri 2.127 moških in ženskah, starih 50-95 let (povprečna starost 74,5 let) z nedavnim (v okviru 90 dni) zlomom kolka po lažji poškodbi, ki so jih opazovali povprečno 2 leti med zdravljenjem s študijskim zdravilom Aclasta. Približno 42 % bolnikov je imelo vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice pod -2,5 in približno 45 % bolnikov je imelo vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice nad -2,5. Zdravilo Aclasta so prejeli enkrat na leto, dokler ni vsaj pri 211 bolnikih v študiji prišlo do dokazanega kliničnega zloma. Koncentracij vitamina D niso merili rutinsko, vendar je večina bolnikov 2 tedna pred infuzijo prejela večji začetni odmerek vitamina D (50.000 do 125.000 i.e. peroralno ali intramuskularno). Vsi preiskovanci so prejeli dodatke 1.000 do 1.500 mg elementarnega kalcija in 800 do 1.200 i.e. vitamina D na dan. Petindevetdeset odstotkov bolnikov je prejelo infuzijo dva ali več tednov po oskrbi zloma kolka, pri tem je bil mediani čas odmerjanja infuzije približno šest tednov po oskrbi zloma kolka. Primarna spremenljivka za oceno učinkovitosti je bila incidenca kliničnih zlomov v celotnem poteku študije.

Učinek na vse klinične zlome

Stopnje incidenc ključnih kliničnih zlomov so prikazane v preglednici 4.

Preglednica 4 Primerjava incidenc ključnih kliničnih zlomov med obema načinoma zdravljenja

Izid	Aclasta (N=1.065) delež dogodkov (%)	placebo (N=1.062) delež dogodkov (%)	absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
katerikoli klinični zlom (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
klinični zlom vretenca (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
nevretenčni zlom (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

*vrednost $p < 0,05$, **vrednost $p < 0,01$
(1) brez zlomov prstov rok in nog ter zlomov na področju obraza
(2) vključno s kliničnimi zlomi prsnih in ledvenih vretenc

Študija ni bila načrtovana za oceno statistično značilnih razlik glede zlomov kolka, vendar so opazili trend v smeri zmanjševanja pogostosti novih zlomov kolka.

Umrljivost iz kateregakoli vzroka je bila 10 % v skupini, zdravljeni z zdravilom Aclasta (101 bolnik), v primerjavi s 13 % v skupini s placebom (141 bolnikov). To ustreza 28-odstotnemu zmanjšanju tveganja za umrljivost iz kateregakoli vzroka ($p=0,01$).

Incidenca zakasnitve celjenja zloma kolka je bila primerljiva med skupinama z zdravilom Aclasta (34 [3,2 %]) oziroma s placebom (29 [2,7 %]).

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

V študiji HORIZON-RFT je zdravljenje z zdravilom Aclasta ob vseh časih opazovanja pomembno

povečalo mineralno gostoto kosti celotnega kolka in vratu stegenice v primerjavi s placebom. Zdravljenje z zdravilom Aclasta je po 24 mesecih v primerjavi s placebom povzročilo povečanje mineralne gostote kosti celotnega kolka za 5,4 % in vratu stegenice za 4,3 %.

Klinična učinkovitost pri moških

V študijo HORIZON-RFT so naključno izbrali 508 moških in 185 bolnikom so po 24 mesecih ocenili mineralno gostoto kosti. Po 24 mesecih so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Aclasta, opazili pomembno 3,6-odstotno povečanje mineralne gostote kosti celotnega kolka, kar je podobno učinkom, ki so jih opazili pri postmenopavzalnih ženskah v študiji HORIZON-PFT. S študijo ni bilo mogoče pokazati zmanjšanja obsega kliničnih zlomov pri moških; incidenca kliničnih zlomov je bila pri moških, zdravljenih z zdravilom Aclasta, 7,5 % v primerjavi z 8,7 % pri uporabi placeba.

V drugi študiji z moškimi (študija CZOL446M2308) letna infuzija zdravila Aclasta ni bila slabša od tedenske uporabe alendronata glede odstotka spremembe mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice po 24 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

Klinična učinkovitost pri osteoporozi zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi

Učinkovitost in varnost zdravila pri zdravljenju in preprečevanju osteoporoze, do katere pride zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi, so ocenjevali v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, stratificirani, aktivno kontrolirani študiji z 833 moškimi in ženskami, starimi od 18 do 85 let (s povprečno starostjo 56,4 leta pri moških in 53,5 let pri ženskah), ki so peroralno jemali več kot 7,5 mg prednizona na dan (ali ekvivalent). Bolnike so stratificirali v dve podskupini glede na trajanje zdravljenja z glukokortikoidi pred randomizacijo (≤ 3 mesece oziroma > 3 mesece). Študija je trajala eno leto. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli bodisi zdravilo Aclasta v enkratni infuziji 5 mg ali risedronat v odmerku 5 mg enkrat na dan peroralno eno leto. Vsi bolniki so prejeli dodatke 1.000 mg elementarnega kalcija in 400 do 1.000 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost je bila dokazana, če se je pokazalo, da zdravilo Aclasta ni bilo slabše od risedronata glede odstotne spremembe mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, in sicer posebej v podskupini za zdravljenje in posebej v podskupini za preprečevanje osteoporoze. Bolniki so v letu, ko je potekala študija, večinoma nadaljevali zdravljenje z glukokortikoidi.

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

Po 12 mesecih je bilo povečanje mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice in vratu stegenice statistično značilno večje v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Aclasta, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli risedronat (vse vrednosti $p < 0,03$). V podskupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide več kot 3 mesece pred randomizacijo, je zdravilo Aclasta povečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 4,06 % v primerjavi z 2,71 % pri uporabi risedronata (z razliko povprečij: 1,36 %; $p < 0,001$). V podskupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide 3 mesece ali manj pred randomizacijo, je zdravilo Aclasta povečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 2,60 % v primerjavi z 0,64 % pri uporabi risedronata (z razliko povprečij: 1,96 %; $p < 0,001$). S študijo ni bilo mogoče pokazati manjše pogostosti kliničnih zlomov v primerjavi z uporabo risedronata. V skupini z zdravilom Aclasta je bila incidenca zlomov 8 v primerjavi z incidenco 7 v skupini z risedronatom ($p=0,8055$).

Klinična učinkovitost pri zdravljenju Pagetove bolezni kosti

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

Ena infuzija 5 mg zoledronske kisline se je izkazala za bolj učinkovito kot odmerek 30 mg risedronata na dan v 2 mesecih v dveh 6-mesečnih primerjalnih preskusih. Po 6 mesecih je zdravilo Aclasta

pokazalo 96-odstotno (169/176) oziroma 89-odstotno odzivnost (156/176) oziroma pogostost normalizacije koncentracije serumske alkalne fosfataze (SAP) v primerjavi s 74 % (127/171) oziroma 58 % (99/171) pri risedronatu (v vseh primerih $p < 0,001$).

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

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

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

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

Pediatrična populacija

Randomizirano, dvojno slepo in s placebom kontrolirano študijo so izvedli pri pediatričnih bolnikih v starosti od 5 do 17 let, ki so prejeli glukokortikoide in so imeli zmanjšano mineralno gostoto kosti (vrednost Z mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice $-0,5$ ali manj) in zlom ob majhni poškodbi oziroma zaradi krhkosti kosti. Populacija bolnikov, ki so bili randomizirani v tej študiji (populacija z namenom zdravljenja, populacija ITT (ITT- *intention to treat*)), je vključevala bolnike z več podvrstami revmatičnih bolezni, bolnike z vnetno boleznijo črevesa ali z Duchennovo mišično distrofijo. Načrtovano je bilo, da bo v študijo vključenih 92 bolnikov, vendar so vključili in randomizirali samo 34 bolnikov, in sicer tako, da so eno leto prejeli bodisi zoledronsko kislino 0,05 mg/kg (največ 5 mg) z intravensko infuzijo dvakrat na leto ali placebo. Vsi bolniki so morali kot osnovno zdravljenje jemati vitamin D in kalcij.

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

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

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

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

Iz navedene študije ni bilo mogoče pridobiti podatkov o dolgoročni varnosti pri tej skupini bolnikov.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Aclasta za vse podskupine pediatrične populacije s Pagetovo boleznijo kosti, za osteoporozo pri postmenopavzalnih ženskah s povečanim tveganjem za zlome, za osteoporozo pri moških s povečanim tveganjem za zlome in za preprečevanje kliničnih zlomov po zlomu kolka pri ženskah in moških (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Porazdelitev

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

Izločanje

Intravensko dana zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa s trifaznim procesom: hitro dvofazno izginotje iz sistemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ure in $t_{1/2\beta}$ 1,87 ure, ki mu sledi dolga faza izločanja s končnim razpolovnim časom izločanja $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po večkratnih odmerkih zdravila, danih vsakih 28 dni, se zdravilna učinkovina ni kopičila v plazmi. Obe zgodnji obdobji prisotnosti zdravila v obtoku (α in β , z zgoraj navedenima vrednostima $t_{1/2}$) sta po vsej verjetnosti obdobji hitrega privzema v kostnino in izločanja preko ledvic.

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Študij medsebojnega delovanja z zoledronsko kislino in drugimi zdravili niso izvedli. Ker človek ne presnavlja zoledronske kisline in ker so ugotovili, da ta zdravilna učinkovina v manjši meri ali pa

sploh ne deluje kot neposredno delujoči in/ali ireverzibilni, od presnove odvisni, zaviralec encimov P450, ni verjetno, da bi zoledronska kislina zmanjšala presnovni očistek snovi, ki se presnavljajo prek encimskega sistema citokrom P450. Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine plazme (vezana je približno v 43-55 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Zato interakcije, ki se kažejo kot izrivanje zdravil pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

Posebne skupine bolnikov (glejte poglavje 4.2)

Okvara ledvic

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Največji ne-lethalen enkratni intravenski odmerek je bil 10 mg/kg telesne mase pri miših in 0,6 mg/kg pri podganah. Psi, ki so jim v študijah infundirali enkratne odmerke, so dobro in brez učinkov na ledvice prenašali odmerek 1,0 mg/kg (6-kratna priporočena terapevtska izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC), infundiran v času 15 minut.

Subkronična in kronična toksičnost

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

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

Reproduktivna toksičnost

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

Mutagenost in kancerogeni potencial

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta steklenica: 3 leta

Po odpiranju: 24 ur pri 2°C - 8°C.

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

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 prosojni plastični (iz cikloolefinskega polimera) steklenici, zaprti z zamaškom iz bromobutilne gume, prevlečeni s fluoropolimerom, in s pokrovčkom iz aluminija/polipropilena z zaporko.

Zdravilo Aclasta je na voljo v škatlah, ki vsebujejo po eno steklenico kot posamično pakiranje ali skupno pakiranje s petimi škatlami po eno steklenico.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.
Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo. Med pripravo infuzije uporabljajte aseptične tehnike.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

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

EU/1/05/308/001
EU/1/05/308/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. april 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 19. januar 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.7.2019

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