

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BONEVIN πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 4 mg/5 ml

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο με 5 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 4 mg zoledronic acid, που αντιστοιχούν σε 4,264 mg zoledronic acid monohydrate.

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 0,8 mg zoledronic acid, που αντιστοιχούν σε 0,8529 mg zoledronic acid monohydrate.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο (5 ml).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα

pH του μη αραιωμένου προϊόντος: 6,0-6,6

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό (παθολογικά κατάγματα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού, ακτινοβολία ή χειρουργική επέμβαση στο οστό ή υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο) σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένου σταδίου_κακοήθειες που σχετίζονται με οστά.

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΠΗ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το BONEVIN πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται σε ασθενείς μόνο από επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης που είναι πεπειραμένοι στη χορήγηση ενδοφλέβιων διφωσφονικών. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με BONEVIN θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς.

Δοσολογία

Πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που σχετίζονται με οστά

Ενήλικες και ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση στην πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που σχετίζονται με οστά είναι 4 mg zoledronic acid κάθε 3 έως 4 εβδομάδες.

Στους ασθενείς θα πρέπει επίσης να χορηγείται ένα από του στόματος συμπλήρωμα ασβεστίου των 500 mg και 400 IU βιταμίνης D ημερησίως.

Για τη λήψη της απόφασης για τη θεραπεία ασθενών με οστικές μεταστάσεις για την πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η έναρξη της επίδρασης της θεραπείας είναι 2-3 μήνες

Θεραπεία της υπερασβεστιαμίας που προκαλείται από όγκο (ΤΙΗ)

Ενήλικες και ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση στην υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού μετά από διόρθωση λευκωματίνης $\geq 12,0$ mg/dl ή $3,0$ mmol/l) είναι μία εφάπαξ δόση 4 mg zoledronic acid.

Νεφρική δυσλειτουργία

ΤΙΗ:

Η θεραπεία με zoledronic acid σε ασθενείς με ΤΙΗ που έχουν επίσης σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο μετά την αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών της θεραπείας. Στις κλινικές μελέτες, είχαν εξαιρεθεί ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 400 $\mu\text{mol/l}$ ή $> 4,5$ mg/dl. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ΤΙΗ με κρεατινίνη ορού < 400 $\mu\text{mol/l}$ ή $< 4,5$ mg/dl (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που σχετίζονται με οστά:

Κατά την έναρξη θεραπείας με BONEVIN σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ή μεταστατικές οστικές αλλοιώσεις από συμπαγείς όγκους, θα πρέπει να προσδιορίζεται η κρεατινίνη του ορού και η κάθαρση της κρεατινίνης (CLcr). Η κάθαρση κρεατινίνης (CLcr) υπολογίζεται από την κρεατινίνη ορού χρησιμοποιώντας την εξίσωση Cockcroft-Gault. Το BONEVIN δεν συνιστάται στους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία πριν από την έναρξη της θεραπείας, η οποία καθορίζεται σε αυτόν τον πληθυσμό ως CLcr < 30 ml/min. Σε κλινικές μελέτες με zoledronic acid, εξαιρέθηκαν ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 265 $\mu\text{mol/l}$ ή $> 3,0$ mg/dl.

Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που παρουσιάζουν ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία πριν από την έναρξη της θεραπείας, η οποία καθορίζεται για αυτόν τον πληθυσμό ως CLcr 30–60 ml/min, συνιστάται η ακόλουθη δόση BONEVIN (βλ. επίσης παράγραφο 4.4):

Αρχική τιμή κάθαρσης κρεατινίνης (ml/min)	Συνιστώμενη δόση BONEVIN *
> 60	4,0 mg

50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3,0 mg*

*Οι δόσεις έχουν υπολογισθεί με την υπόθεση ότι ο στόχος AUC είναι 0,66 (mg•hr/l) (CL_{cr}=75 ml/min). Οι μειωμένες δόσεις για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία αναμένεται να επιτύχουν την ίδια AUC με εκείνη που παρατηρείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 75 ml/min.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η κρεατινίνη του ορού θα πρέπει να μετριέται πριν από κάθε δόση του BONEVIN και η θεραπεία θα πρέπει να μη χορηγείται εάν η νεφρική λειτουργία έχει επιδεινωθεί. Σε κλινικές μελέτες, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ορίστηκε ως εξής:

- Για ασθενείς με φυσιολογική αρχική τιμή κρεατινίνης ορού (< 1,4 mg/dl ή < 124 μmol/l), μια αύξηση 0,5 mg/dl ή 44 μmol/l,
- Για ασθενείς με μη φυσιολογική αρχική τιμή κρεατινίνης ορού (> 1,4 mg/dl ή > 124 μmol/l), μια αύξηση 1,0 mg/dl ή 88 μmol/l.

Σε κλινικές μελέτες, η θεραπεία με zoledronic acid συνεχίστηκε μόνο όταν το επίπεδο της κρεατινίνης επανήλθε εντός του 10% της αρχικής τιμής (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με BONEVIN θα πρέπει να συνεχιστεί με την ίδια δόση με αυτήν που χορηγήθηκε πριν τη διακοπή της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του zoledronic acid σε παιδιά ηλικίας 1 έτους έως 17 ετών δεν έχουν εδραιωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν είναι δυνατό να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το BONEVIN πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος για έγχυση 4 mg, αραιωμένο περαιτέρω σε 100 ml (βλ. παράγραφο 6.6), θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών.

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, συνιστώνται μειωμένες δόσεις BONEVIN (βλ. παράγραφο «Δοσολογία» ανωτέρω και παράγραφο 4.4).

Οδηγίες για παρασκευή μειωμένων δόσεων BONEVIN

Ανασύρατε έναν καθορισμένο όγκο του πυκνού διαλύματος, όπως παρακάτω:

- 4,4 ml για δόση 3,5 mg
- 4,1 ml για δόση 3,3 mg
- 3,8 ml για δόση 3,0 mg

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6. Η ανασυρθείσα ποσότητα του πυκνού διαλύματος πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω σε 100 ml στείρου διαλύματος γλυκώχου νατρίου 9 mg/ml ή διαλύματος γλυκόζης 50 mg/ml. Η δόση πρέπει να χορηγηθεί ως μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών.

Το πυκνό διάλυμα BONEVIN δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα έγχυσης τα οποία περιέχουν ασβέστιο ή άλλα δισθενή κατιόντα, όπως το γαλακτικό διάλυμα Ringer, και θα πρέπει να χορηγείται ως ένα εφάπαξ ενδοφλέβιο διάλυμα σε χωριστή γραμμή έγχυσης.

Οι ασθενείς πρέπει να διατηρούνται καλά ενυδατωμένοι πριν από και μετά από τη χορήγηση του BONEVIN.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε κάποιο από τα διφωσφονικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Θηλασμό (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται πριν από τη χορήγηση του BONEVIN ώστε να επιβεβαιωθεί ότι είναι επαρκώς ενυδατωμένοι.

Θα πρέπει να αποφευχθεί η υπερυδάτωση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

Μετά την έναρξη της θεραπείας με BONEVIN, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι συνήθεις παράμετροι του μεταβολισμού που σχετίζονται με την υπερασβεστιαμία, όπως τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικών και μαγνησίου στον ορό. Εάν εκδηλωθεί υπασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία ή υπομαγνησιαιμία, μπορεί να χρειαστεί βραχύχρονη συμπληρωματική αγωγή. Ασθενείς με υπερασβεστιαμία που δεν υπόκεινται σε θεραπεία γενικότερα εμφανίζουν κάποιου βαθμού ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας και συνεπώς θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσεκτικής παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας.

Ασθενείς που λαμβάνουν BONEVIN δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει zoledronic acid ή οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό, καθώς οι συνδυασμένες επιδράσεις των παραγόντων αυτών είναι άγνωστες.

Νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με ΤΠΗ και ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογηθούν καταλλήλως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο εάν το πιθανό όφελος της θεραπείας με το BONEVIN υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

Η απόφαση για τη θεραπεία ασθενών με οστικές μεταστάσεις για την πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη ότι για την έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος απαιτούνται 2-3 μήνες.

Το zoledronic acid έχει σχετισθεί με αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας. Παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβάνουν την αφυδάτωση, την προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, τους

πολλαπλούς κύκλους του zoledronic acid και άλλων διφωσφονικών καθώς επίσης και τη χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Ενώ ο κίνδυνος μειώνεται με μια δόση 4 mg zoledronic acid που χορηγείται σε διάρκεια 15 λεπτών, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί ακόμα να εκδηλωθεί. Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά την αρχική δόση ή μετά από μια επόμενη δόση 4 mg zoledronic acid. Επίσης, σε ορισμένους ασθενείς με χρόνια χορήγηση του zoledronic acid στις συνιστώμενες δόσεις για την πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό, εκδηλώνονται αυξήσεις της κρεατινίνης ορού αν και λιγότερο συχνά.

Τα επίπεδα κρεατινίνης ορού των ασθενών θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από κάθε δόση BONEVIN. Κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις του zoledronic acid. Σε ασθενείς που υπάρχουν ενδείξεις νεφρικής δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν θα πρέπει να χορηγείται το BONEVIN. Το BONEVIN θα πρέπει να συνεχιστεί μόνο όταν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού επανέλθουν εντός του 10% της αρχικής τιμής. Η θεραπεία με zoledronic acid θα πρέπει να συνεχιστεί με την ίδια δόση με αυτήν που χορηγήθηκε πριν τη διακοπή της θεραπείας.

Εν όψει της πιθανής επίδρασης του zoledronic acid στη νεφρική λειτουργία, την έλλειψη δεδομένων κλινικής ασφάλειας σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (σε κλινικές μελέτες ορίζεται ως κρεατινίνη ορού $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ή $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ για ασθενείς με ΤΠΗ και $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ή $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ για ασθενείς με καρκίνο και οστικές μεταστάσεις, αντιστοίχως) κατά την έναρξη και μόνο περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια κατά την έναρξη (κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml/min}$), η χρήση του zoledronic acid δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Ηπατική ανεπάρκεια

Επειδή υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, δεν μπορούν να δοθούν ειδικές συστάσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Οστεονέκρωση

Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ) όχι συχνά σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που ελάμβαναν zoledronic acid.

Η έναρξη της θεραπείας ή ενός νέου κύκλου θεραπείας θα πρέπει να καθυστερούν σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοικτές βλάβες των μαλακών ιστών του στόματος, με εξαίρεση τις επείγουσες ιατρικές καταστάσεις. Συνιστάται οδοντιατρική εξέταση με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση και εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσεως οφέλους-κινδύνου πριν από τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εκτιμάται ο κίνδυνος που διατρέχει ένα άτομο για ανάπτυξη ONJ:

- Δραστικότητα του διφωσφονικού (υψηλότερος κίνδυνος για ισχυρά δραστικές ουσίες), οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και αθροιστική δόση του διφωσφονικού.
- Καρκίνος, συννοσηρότητες (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήξης, λοίμωξη), κάπνισμα.
- Συγχορηγούμενες θεραπείες: χημειοθεραπεία, αναστολείς της αγγειογένεσης (βλ. παράγραφο 4.5), ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και το λαιμό, κορτικοστεροειδή.
- Ιστορικό οδοντικής νόσου, κακή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες (π.χ. εξαγωγές οδόντων) και τεχνητά δόντια με κακή εφαρμογή.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παροτρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται στους καθιερωμένους οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως κινητικότητα οδόντων, πόνο ή οίδημα, ή μη επούλωση των ελκών ή έκκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BONEVIN. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση και να αποφεύγονται χρονικά κοντά στη χορήγηση zoledronic acid. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου ενώ είναι σε θεραπεία με διφωσφονικά, η χειρουργική στα δόντια μπορεί να παροξύνει την κατάσταση. Στους ασθενείς που απαιτούνται οδοντιατρικές παρεμβάσεις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι η διακοπή των διφωσφονικών μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου.

Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να καθορίζεται σε στενή συνεργασία του θεράποντος γιατρού με έναν οδοντίατρο ή γναθοχειρουργό με εμπειρία στην οστεονέκρωση της γνάθου. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με zoledronic acid έως ότου υποχωρήσει η κατάσταση και αντιμετωπισθούν κατά το δυνατόν οι συνεισφέροντες παράγοντες κινδύνου.

Οστεονέκρωση άλλων ανατομικών θέσεων

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

Επιπλέον, υπήρξαν σποραδικές αναφορές οστεονέκρωσης άλλων περιοχών, συμπεριλαμβανομένου του ισχίου και του μηριαίου οστού, που αναφέρθηκαν κυρίως σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με zoledronic acid.

Μυοσκελετικός πόνος

Σύμφωνα με την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν zoledronic acid, σοβαρός πόνος των οστών, των αρθρώσεων ή/και των μυών που περιστασιακά καθιστά τους ασθενείς ανίκανους. Ωστόσο, τέτοιες αναφορές δεν ήταν συχνές.

Ο χρόνος ως την έναρξη των συμπτωμάτων ποικίλει από μία ημέρα ως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακουφίστηκαν από τα συμπτώματα

μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μια υποομάδα παρουσίασε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων όταν επαναπροκλήθηκε με zoledronic acid ή με άλλο διφωσφονικό.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό τραύμα ή χωρίς τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες έως μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν θα πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου στελέχους. Κακή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει, επίσης, αναφερθεί. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα του μηριαίου οστού εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά θα πρέπει να δοθούν συμβουλές στους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, το ισχίο ή τη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει τέτοια συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

Υπασβεσταιμία

Υπασβεσταιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid. Καρδιακές αρρυθμίες και νευρολογικά ανεπιθύμητα συμβάματα (στις οποίες περιλαμβάνονται σπασμοί, υπαισθησία και τετανία) έχουν αναφερθεί δευτερογενώς σε περιπτώσεις σοβαρής υπασβεσταιμίας. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής υπασβεσταιμίας που απαίτησαν νοσηλεία σε νοσοκομείο. Σε μερικές περιπτώσεις, η υπασβεσταιμία ενδέχεται να είναι απειλητική για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή όταν το BONEVIN χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπασβασταιμία, καθώς μπορεί να έχουν συνεργική δράση με αποτέλεσμα σοβαρή υπασβεσταιμία (βλέπε παράγραφο 4.5) Το ασβέστιο του ορού πρέπει να μετράται και η υπασβασταιμία πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με BONEVIN. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή συμπληρώματα με ασβέστιο και βιταμίνη D.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε κλινικές μελέτες, το zoledronic acid έχει συγχωρηγηθεί με κοινώς χορηγούμενα αντικαρκινικά φάρμακα, διουρητικά, αντιβιοτικά και αναλγητικά, χωρίς εκδήλωση κλινικά εμφανών αλληλεπιδράσεων. Το zoledronic acid δεν εμφανίζει ουσιαστική δέσμευση με τις πρωτεΐνες που πλάσματος και δεν αναστέλλει τα ένζυμα P450 *in vitro* (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες κλινικής αλληλεπίδρασης.

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται διφωσφονικά μαζί με αμινογλυκοσίδες, καλσιτονίνη ή διουρητικά της αγκύλης καθώς αυτοί οι παράγοντες μπορεί να έχουν αθροιστική δράση, με

αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους απ' όσο απαιτείται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συνιστάται προσοχή όταν το zoledronic acid χρησιμοποιείται με άλλα πιθανώς νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην πιθανότητα ανάπτυξης υπομαγνησιαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, ο κίνδυνος της νεφρικής δυσλειτουργίας μπορεί να είναι αυξημένος όταν το zoledronic acid χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με θαλιδομίδη.

Συνιστάται προσοχή όταν το BONEVIN χορηγείται μαζί με αντι-αγγειογενετικά φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ONJ σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του zoledronic acid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με zoledronic acid κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το BONEVIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συστήνεται η αποφυγή της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το zoledronic acid εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Το BONEVIN αντενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Το zoledronic acid έχει αξιολογηθεί σε επίμυες για πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα της γονεϊκής και της F1 γενεάς. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγιστοποιημένες φαρμακολογικές επιδράσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με την οφειλόμενη στη δραστική ουσία αναστολή του μεταβολισμού του σκελετικού ασβεστίου, με αποτέλεσμα περιγεννητική υπασβεστιαιμία, μια επίδραση της κατηγορίας των διφωσφονικών, δυστοκία και πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Κατά συνέπεια τα αποτελέσματα αυτά απέκλεισαν τον καθορισμό σαφούς επίδρασης του zoledronic acid στη γονιμότητα στους ανθρώπους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη και υπνηλία, μπορεί να έχουν επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, και συνεπώς θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά τη χρήση του BONEVIN με την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Εντός τριών ημερών μετά από τη χορήγηση του zoledronic acid, έχει συχνά αναφερθεί μια αντίδραση οξείας φάσης, με συμπτώματα που περιλαμβάνουν πόνο στα οστά, πυρετό, κόπωση, αρθραλγία, μυαλγία, ρίγη και αρθρίτιδα με επακόλουθο οίδημα. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν εντός λίγων ημερών (βλ. περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Οι ακόλουθοι είναι οι σημαντικοί αναγνωρισμένοι κίνδυνοι με το BONEVIN στις εγκεκριμένες ενδείξεις:

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, οστεονέκρωση της γνάθου, αντίδραση οξείας φάσης, υπασβεστιαμία, κολπική μαρμαρυγή, αναφυλαξία, διάμεση πνευμονοπάθεια. Οι συχνότητες για κάθε έναν από αυτούς τους αναγνωρισμένους κινδύνους παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατίθενται στον Πίνακα 1, έχουν συγκεντρωθεί από κλινικές μελέτες και από αναφορές που ελήφθησαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μετά από κατά κύριο λόγο χρόνια θεραπεία με 4 mg zoledronic acid:

Πίνακας 1:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται υπό τίτλους συχνότητας, όπου πρώτα είναι οι πιο συχνές. Οι κατηγορίες ανά συχνότητα ορίζονται χρησιμοποιώντας την παρακάτω συμβατική κατάταξη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Αναμία
Όχι συχνές:	Θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία
Σπάνιες:	Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές:	Αντίδραση υπερευαισθησίας
Σπάνιες:	Αγγειονευρωτικό οίδημα
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Άγχος, διαταραχές ύπνου
Σπάνιες:	Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Ζάλη, παραισθησία, δυσγευσία, υπαισθησία, υπεραισθησία, τρόμος, υπνηλία
Πολύ σπάνιες:	Σπασμοί, υπαισθησία και τετανία (δευτερογενώς σε υπασβεστιαμία)
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα
Όχι συχνές:	Θόλωση της όρασης, σκληρίτιδα και φλεγμονή του οφθαλμικού κόγχου
Σπάνιες:	Ραγοειδίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Επισκληρίτιδα

Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Υπέρταση, υπόταση, κοιλική μαρμαρυγή, υπόταση που οδηγεί σε συγκοπή ή κυκλοφορική καταπληξία
Σπάνιες:	Βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία (δευτεροπαθείς προς την υπασβαιστιαιμία)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές:	Δύσπνοια, βήχας, βρογχοσπασση
Σπάνιες:	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές:	Ναυτία, έμετος, μειωμένη όρεξη
Όχι συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, στοματίτιδα, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές:	Κνησμός, εξάνθημα (περιλαμβανομένου του ερυθματώδους και κηλιδώδους εξανθήματος), αυξημένη εφίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Πόνος στα οστά, μυαλγία, αρθραλγία, γενικευμένος πόνος
Όχι συχνές:	Μυϊκοί σπασμοί, οστεονέκρωση της γνάθου
Πολύ σπάνιες:	Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών αλάτων) και άλλων ανατομικών θέσεων, συμπεριλαμβανομένου του μηριαίου οστού και του ισχίου
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Νεφρική δυσλειτουργία
Όχι συχνές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιματουρία, πρωτεϊνουρία
Σπάνιες:	Επίκτητο σύνδρομο Fanconi
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές:	Πυρετός, γριπώδης συνδρομή, (περιλαμβάνει κόπωση, ρίγη, αδιαθεσία και εξάψεις)
Όχι συχνές:	Αδυναμία, περιφερικό οίδημα, αντιδράσεις στο σημείο ένεσης (περιλαμβάνει πόνο, ερεθισμό οίδημα, σκληρία), θωρακικός πόνος, αύξηση του βάρους, αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία, κνίδωση
Σπάνιες:	Αρθρίτιδα και οίδημα των

	αρθρώσεων ως σύμπτωμα της αντίδρασης οξείας φάσης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Υποφωσφαταιμία
Συχνές:	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος και ουρία αίματος, υπασβεστιαμία
Όχι συχνές:	Υπομαγνησισαίμια, υποκαλσιαιμία
Σπάνιες:	Υπερκαλσιαιμία, υπερνατριαιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ανεπάρκεια νεφρικής λειτουργίας

Το zoledronic acid έχει συσχετισθεί με αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων ασφαλείας από τις εγκριτικές μελέτες του zoledronic acid για την πρόληψη των σχετιζόμενων με τον σκελετό συμβαμάτων σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβαμάτων νεφρικής δυσλειτουργίας για τα οποία υπήρχε η υποψία ότι σχετιζόνταν με το zoledronic acid (ανεπιθύμητες ενέργειες) είχε ως ακολούθως: πολλαπλό μυέλωμα (3,2%), καρκίνος του προστάτη (3,1%), καρκίνος του μαστού (4,3%), καρκίνος των πνευμόνων και άλλοι συμπαγείς όγκοι (3,2%). Παράγοντες που ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβάνουν την αφυδάτωση, την προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, τους πολλαπλούς κύκλους του zoledronic acid και άλλων διφωσφονικών, καθώς επίσης και την ταυτόχρονη χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων ή τη χρήση βραχύτερου χρόνου έγχυσης αντί του γενικώς συνιστώμενου. Έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά την αρχική δόση ή μετά από μια εφάπαξ δόση 4 mg zoledronic acid επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου, κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την οστική επαναρρόφιση, όπως το zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.4). Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή και είχαν ενδείξεις τοπικής λοίμωξης περιλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας. Η πλειονότητα των αναφορών αναφέρεται σε ασθενείς με καρκίνο μετά από εξαγωγές δοντιών ή άλλες οδοντιατρικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Κολπική μαρμαρυγή

Σε μία 3ετή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του zoledronic acid 5 mg άπαξ ετησίως έναντι εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (PMO), η συνολική επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής ήταν 2,5% (96 από 3.862) και 1,9% (75 από 3.852) σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid 5 mg και εικονικό φάρμακο αντιστοίχως. Η συχνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων κολπικής μαρμαρυγής ήταν 1,3% (51

από 3.862) και 0,6% (22 από 3,852) σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid 5 mg και εικονικό φάρμακο αντιστοίχως. Η ανισορροπία που παρατηρήθηκε στην εν λόγω μελέτη δεν είχε παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες με zoledronic acid, περιλαμβανομένων εκείνων με zoledronic acid 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες σε ογκολογικούς ασθενείς. Ο μηχανισμός πίσω από την αυξημένη επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής σε αυτή τη μεμονωμένη κλινική δοκιμή είναι άγνωστος.

Αντίδραση οξείας φάσης

Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου συνίσταται από πλήθος συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν πυρετό, μυαλγία, κεφαλαλγία, πόνο των άκρων, ναυτία, έμετο, διάρροια, αρθραλγία και αρθρίτιδα με επακόλουθο οίδημα των αρθρώσεων. Ο χρόνος έναρξης είναι ≤ 3 ημέρες μετά από την έγχυση zoledronic acid και η αντίδραση αναφέρεται επίσης χρησιμοποιώντας τους όρους συμπτώματα «που μοιάζουν με γρίπη» ή «μετά από τη χορήγηση».

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες αντιδράσεις (σπάνια συχνότητα):

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών).

AE σχετιζόμενες με υπασβεστιαμία

Η υπασβεστιαμία είναι ένας σημαντικός ταυτοποιημένος κίνδυνος με το zoledronic acid στις εγκεκριμένες ενδείξεις. Με βάση την επισκόπηση περιπτώσεων τόσο στα πλαίσια κλινικών δοκιμών όσο και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για την υποστήριξη μιας συσχέτισης μεταξύ θεραπείας με zoledronic acid, αναφερθέντος συμβάντος υπασβεστιαμίας και δευτερογενούς ανάπτυξης καρδιακής αρρυθμίας. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ υπασβεστιαμίας και δευτερογενών νευρολογικών συμβάντων αναφερθέντων σε αυτές τις περιπτώσεις, τα οποία συμπεριλαμβάνουν σπασμούς, υπαισθησία και τετανία (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον

Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η κλινική εμπειρία με οξεία υπερδοσολογία BONEVIN είναι περιορισμένη. Έχει αναφερθεί η κατά λάθος χορήγηση δόσεων έως και 48 mg του zoledronic acid. Ασθενείς που έλαβαν δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες (βλέπε παράγραφο 4.2) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, καθώς έχει παρατηρηθεί νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας) και ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών ορού (περιλαμβανομένου του ασβεστίου, του φωσφόρου και του μαγνησίου). Σε περίπτωση

υπασβεστιαμίας, θα πρέπει να χορηγηθούν εγχύσεις γλυκονικού ασβεστίου όπως ενδείκνυται κλινικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία νόσων των οστών, διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05 BA 08

Μηχανισμός δράσης

Το zoledronic acid ανήκει στην κατηγορία των διφωσφονικών που δρουν κατά κύριο λόγο στα οστά. Είναι ένας αναστολέας της οστεοκλαστικής επαναρρόφησης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η επιλεκτική δράση των διφωσφονικών στα οστά βασίζεται στην υψηλή συγγένεια για επιμεταλλωμένα οστά, αλλά ο ακριβής μοριακός μηχανισμός που οδηγεί στην αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας εξακολουθεί να μην είναι ξεκάθαρος. Σε μακροχρόνιες μελέτες με ζώα, το zoledronic acid αναστέλλει την επαναρρόφηση οστού χωρίς να έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στο σχηματισμό, τη επιμεταλλωση ή τις μηχανικές ιδιότητες των οστών.

Πέραν του ότι είναι ένας ισχυρός αναστολέας της οστικής επαναρρόφησης, το zoledronic acid διαθέτει επίσης πολλές αντικαρκινικές ιδιότητες που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στη συνολική του αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της μεταστατικής νόσου των οστών. Οι ακόλουθες ιδιότητες έχουν επιδειχθεί σε προκλινικές μελέτες:

- *In vivo*: Αναστολή της οστεοκλαστικής επαναρρόφησης που αλλάζει το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, καθιστώντας το λιγότερο ικανό να συμβάλλει στην ανάπτυξη κυττάρων του όγκου, αντιαγγειογενετική δραστηριότητα και δραστηριότητα κατά του πόνου.
- *In vitro*: Αναστολή του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών, άμεση κυτταροστατική προαποπτωτική δραστηριότητα στα κύτταρα του όγκου, συνεργιστική κυτταροστατική δράση μαζί με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, δραστηριότητα κατά της πρόσφυσης/διήθησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αποτελέσματα κλινικών μελετών για την πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που σχετίζονται με οστά

Η πρώτη τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέκρινε το zoledronic acid 4 mg με εικονικό φάρμακο για την πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό (SREs) σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Το zoledronic acid 4 mg μείωσε σημαντικά την αναλογία των ασθενών που βίωσαν τουλάχιστον ένα σύμβαμα που σχετιζόταν με το σκελετό (SRE), καθυστερώντας το διάμεσο χρόνο για το πρώτο SRE κατά > 5 μήνες και μειώνοντας την ετήσια επίπτωση των συμβαμάτων ανά ασθενή-συχνότητα νοσηρότητας σχετικά με το σκελετό. Η πολλαπλή ανάλυση συμβαμάτων παρουσίασε μείωση 36% του κινδύνου εμφάνισης SREs στην ομάδα του zoledronic acid 4 mg εν συγκρίσει με το εικονικό φάρμακο. Ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid 4 mg ανέφεραν μικρότερη αύξηση στον

πόνο από ότι εκείνοι που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, και η διαφορά έφτασε να είναι στατιστικά σημαντική στους μήνες 3, 9, 21 και 24. Λιγότεροι ασθενείς του zoledronic acid 4 mg υπέστησαν παθολογικά κατάγματα. Τα αποτελέσματα της θεραπείας ήταν λιγότερο εντυπωσιακά σε ασθενείς με βλαστικές αλλοιώσεις. Τα αποτελέσματα της δραστηκότητας παρέχονται στον Πίνακα 2.

Σε μια δεύτερη μελέτη που περιλάμβανε συμπαγείς όγκους εκτός του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου του προστάτη, το zoledronic acid 4 mg μείωσε σημαντικά την αναλογία των ασθενών με ένα SRE, καθυστέρησε το διάμεσο χρόνο για το πρώτο SRE κατά > 2 μήνες και μείωσε τη συχνότητα σκελετικής νοσηρότητας. Η πολλαπλή ανάλυση συμβαμάτων παρουσίασε μείωση 30,7% του κινδύνου εμφάνισης SREs στην ομάδα του zoledronic acid 4 mg εν συγκρίσει με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα δραστηκότητας παρέχονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα δραστηκότητας (ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν ορμονοθεραπεία)

	Οποιοδήποτε SRE (+ΤΙΗ)		Κατάγματα*		Ακτινοθεραπεία στο οστό	
	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο
N	214	208	214	208	214	208
Αναλογία ασθενών με SREs (%)	38	49	17	25	26	33
Τιμή -p	0,028		0,052		0,119	
Διάμεσος χρόνος έως το SRE (ημέρες)	488	321	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ	640
Τιμή -p	0,009		0,020		0,055	
Συχνότητα σκελετικής νοσηρότητας	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Τιμή -p	0,005		0,023		0,060	
Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμάτων** (%)	36	-	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Τιμή -p	0,002		ΔΙ		ΔΙ	

* Περιλαμβάνει σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα

** Αναφέρεται σε όλα τα συμβάματα σχετικά με το σκελετό, το συνολικό αριθμό καθώς επίσης και το χρόνο έως κάθε σύμβαμα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

ΔΕ Δεν επετεύχθη

ΔΙ Δεν ισχύει

Πίνακας 3: Αποτελέσματα δραστηκότητας (συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο του μαστού και καρκίνο του προστάτη)

	Οποιοδήποτε SRE (+ΤΙΗ)		Κατάγματα*		Ακτινοθεραπεία στο οστό	
	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο
N	257	250	257	250	257	250
Αναλογία ασθενών με SREs (%)	39	48	16	22	29	34
Τιμή -p	0,039		0,064		0,173	
Διάμεσος χρόνος έως το SRE (ημέρες)	236	155	ΔΕ	ΔΕ	424	307
Τιμή -p	0,009		0,020		0,079	
Συχνότητα σκελετικής νοσηρότητας	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Τιμή -p	0,012		0,066		0,099	
Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμάτων** (%)	30,7	-	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Τιμή -p	0,003		ΔΙ		ΔΙ	

* Περιλαμβάνει σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα

** Αναφέρεται σε όλα τα συμβάματα σχετικά με το σκελετό, το συνολικό αριθμό καθώς επίσης και το χρόνο έως κάθε σύμβαμα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

ΔΕ Δεν επετεύχθη

ΔΙ Δεν ισχύει

Σε μια τρίτη, φάσης ΙΙΙ, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη συγκρίθηκε zoledronic acid 4 mg ή 90 mg παμιδρονάτης κάθε 3 έως 4 εβδομάδες σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ή καρκίνο του μαστού με τουλάχιστον μία οστική αλλοίωση. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι το zoledronic acid 4 mg παρουσίασε συγκρίσιμη δραστηριότητα με τα 90 mg παμιδρονάτης στην πρόληψη των SREs. Η ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων αποκάλυψε σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 16% σε ασθενείς που έλαβαν zoledronic acid 4 mg εν συγκρίσει με ασθενείς που έλαβαν παμιδρονάτη. Τα αποτελέσματα δραστηριότητας παρέχονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα δραστηριότητας (ασθενείς με καρκίνο του μαστού και ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα)

	Οποιοδήποτε SRE (+TIH)		Κατάγματα*		Ακτινοθεραπεία στο οστό	
	Zoledronic acid 4 mg	Παμ 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Παμ 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Παμ 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Αναλογία ασθενών με SREs (%)	48	52	37	39	19	24
Τιμή -p	0,198		0,653		0,037	
Διάμεσος χρόνος έως το SRE (ημέρες)	376	356	ΔΕ	714	ΔΕ	ΔΕ
Τιμή -p	0,151		0,672		0,026	
Συχνότητα σκελετικής νοσηρότητας	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Τιμή -p	0,084		0,614		0,015	
Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμάτων** (%)	16	-	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Τιμή -p	0,030		ΔΙ		ΔΙ	

* Περιλαμβάνει σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα

** Αναφέρεται σε όλα τα συμβάματα σχετικά με το σκελετό, το συνολικό αριθμό καθώς επίσης και το χρόνο έως κάθε σύμβαμα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

ΔΕ Δεν επετεύχθη

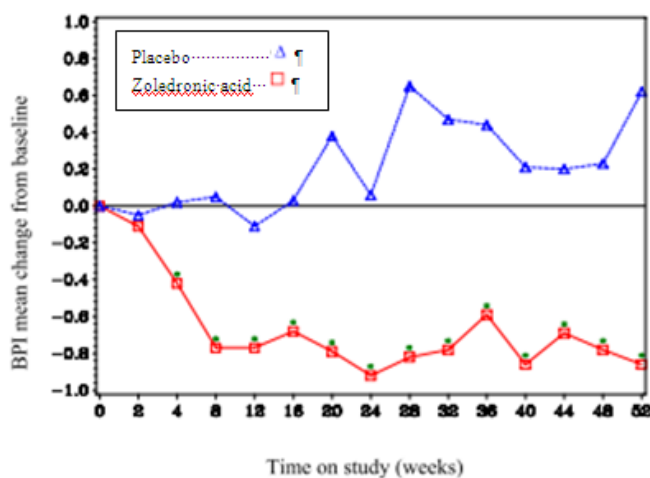
ΔΙ Δεν ισχύει

Το zoledronic acid 4 mg μελετήθηκε επίσης σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 228 ασθενείς με τεκμηριωμένες οστικές μεταστάσεις για να αξιολογηθεί η δράση του 4 mg zoledronic acid στο λόγο συχνότητας των συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό (SRE), υπολογιζόμενος ως ο συνολικός αριθμός των συμβαμάτων SRE (εξαιρουμένης της υπερασβεστιαμίας και προσαρμοσμένος για προηγούμενα κατάγματα) διά της συνολικής περιόδου κινδύνου. Οι ασθενείς λάμβαναν είτε 4 mg zoledronic acid είτε εικονικό φάρμακο κάθε τέσσερις εβδομάδες επί ένα έτος. Οι ασθενείς είχαν κατανεμηθεί ομοιόμορφα μεταξύ των ομάδων που λάμβαναν zoledronic acid και το εικονικό φάρμακο.

Η συχνότητα SRE (συμβάματα/ανθρωποέτη) ήταν 0,628 για το zoledronic acid και 1,096 για το εικονικό φάρμακο. Η αναλογία των ασθενών με τουλάχιστον ένα SRE (εξαιρουμένης της υπερασβεστιαμίας) ήταν 29,8% στην ομάδα που λάμβανε zoledronic acid έναντι 49,6% στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο (p=0,003). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του πρώτου SRE δεν επετεύχθη στο σκέλος που λάμβανε zoledronic acid στο τέλος της μελέτης και είχε παραταθεί σημαντικά εν συγκρίσει με το εικονικό φάρμακο (p=0,007). Το zoledronic acid 4 mg μείωσε τον κίνδυνο των SREs κατά 41% σε ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων (λόγος κινδύνου=0,59, p=0,019) εν συγκρίσει με το εικονικό φάρμακο.

Στην ομάδα που λάμβανε zoledronic acid, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες πόνου (χρησιμοποιώντας τον Συνοπτικό Κατάλογο Πόνου, BPI) στις 4 εβδομάδες και σε κάθε επακόλουθο χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της μελέτης εν συγκρίσει με το εικονικό φάρμακο (Εικόνα 1). Η βαθμολογία πόνου για το zoledronic acid ήταν σταθερά κάτω από την αρχική τιμή και η μείωση του πόνου συνοδευόταν από μια τάση μειωμένης βαθμολογίας αναλγητικών.

Εικόνα 1. Μέσες αλλαγές από την αρχική τιμή στις βαθμολογίες BPI. Σημειώνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές (* $p < 0,05$) για συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών (4 mg zoledronic acid έναντι εικονικού φαρμάκου)



Αποτελέσματα κλινικής μελέτης στη θεραπεία της ΤΙΗ

Κλινικές μελέτες σε υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΙΗ) έδειξαν ότι η δράση του zoledronic acid χαρακτηρίζεται από μείωση του ασβεστίου ορού και της απέκκρισης ασβεστίου ούρων. Σε μελέτες εύρεσης δοσολογίας Φάσης I σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπερασβεστιαμία που προκαλείται από όγκο (ΤΙΗ), οι αποτελεσματικές δόσεις που εξετάστηκαν κυμαινόταν κατά προσέγγιση στο εύρος των 1,2–2,5 mg.

Για να αξιολογηθούν οι δράσεις του zoledronic acid 4 mg έναντι 90 mg παμιδρονάτης, τα αποτελέσματα των δύο βασικών πολυκεντρικών μελετών σε ασθενείς με ΤΙΗ συνδυάστηκαν σε μια προσχεδιασμένη ανάλυση. Υπήρξε ταχύτερη ομαλοποίηση του διορθωμένου ασβεστίου ορού στην ημέρα 4 για 8 mg του zoledronic acid και στην ημέρα 7 για 4 mg και 8 mg του zoledronic acid. Παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες συχνότητες απόκρισης:

Πίνακας 5: Αναλογία των ατόμων που αποκρίθηκαν πλήρως ανά ημέρα στις συνδυασμένες μελέτες ΤΙΗ

	Ημέρα 4	Ημέρα 7	Ημέρα 10
Zoledronic acid 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4%
Zoledronic acid 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7%
Παμιδρονάτη 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

* τιμές -p συγκριτικά με την παμιδρονάτη.

Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου ήταν 4 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος για υποτροπή (εκ νέου αύξηση του ασβεστίου ορού μετά από διόρθωση λευκωματίνης $\geq 2,9$ mmol/l) ήταν 30 έως 40 ημέρες για ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid έναντι 17 ημερών για εκείνους που λάμβαναν 90 mg παμιδρονάτης (τιμές -p: 0,001 για 4 mg και 0,007 για 8 mg zoledronic acid). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο δόσεων zoledronic acid.

Σε κλινικές δοκιμές 69 ασθενείς που υποτροπίασαν ή που δεν αποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία (zoledronic acid 4 mg, 8 mg ή 90 mg παμιδρονάτης) έλαβαν επαναληπτικά 8 mg zoledronic acid. Η συχνότητα απόκρισης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν κατά προσέγγιση 52%. Καθώς αυτοί οι ασθενείς έλαβαν μόνο τη δόση των 8 mg, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να επιτρέπουν τη σύγκριση με τη δόση των 4 mg του zoledronic acid.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΠΗ), το συνολικό προφίλ ασφαλείας μεταξύ και των τριών ομάδων θεραπείας (zoledronic acid 4 και 8 mg και 90 mg παμιδρονάτης) ήταν παρόμοιο σε τύπο και σοβαρότητα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αποτελέσματα κλινικών μελετών στη θεραπεία σοβαρής ατελούς οστεογένεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών

Τα αποτελέσματα του ενδοφλέβιου zoledronic acid στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με σοβαρή ατελή οστεογένεση (τύποι I, III και IV) συγκρίθηκαν με ενδοφλέβια παμιδρονάτη σε μια διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη με 74 και 76 ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας αντιστοίχως. Του χρόνου θεραπείας της μελέτης των 12 μηνών προηγήθηκε περίοδος διαλογής 4 έως 9 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της οποίας λαμβάνονταν συμπληρώματα βιταμίνης D και στοιχειακού ασβεστίου επί τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Στο κλινικό πρόγραμμα, ασθενείς ηλικίας 1 έως < 3 ετών λάμβαναν 0,025 mg/kg zoledronic acid (έως και τη μέγιστη εφάπαξ δόση των 0,35 mg) ανά 3 μήνες και ασθενείς ηλικίας 3 έως 17 ετών λάμβαναν 0,05 mg/kg zoledronic acid (έως και τη μέγιστη εφάπαξ δόση των 0,83 mg) ανά 3 μήνες. Πραγματοποιήθηκε παράταση της μελέτης προκειμένου να εξεταστεί η μακροπρόθεσμη γενική και νεφρική ασφάλεια της χορήγησης άπαξ ετησίως ή δις ετησίως του zoledronic acid έναντι της 12μηνιαίας παράτασης της περιόδου θεραπείας σε παιδιά που είχαν ολοκληρώσει ένα έτος θεραπείας είτε με zoledronic acid είτε με παμιδρονάτη στην κύρια μελέτη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή της οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης έπειτα από 12 μήνες θεραπείας. Τα εκτιμώμενα αποτελέσματα της θεραπείας στην BMD ήταν παρόμοια, αλλά ο σχεδιασμός της μελέτης δεν ήταν επαρκώς ισχυρός ώστε να τεκμηριωθεί η μη κατωτερότητα της αποτελεσματικότητας του zoledronic acid. Ειδικότερα δεν υπήρχαν σαφείς ενδείξεις της αποτελεσματικότητας στην επίπτωση των καταγμάτων ή στον πόνο. Ανεπιθύμητα συμβάματα καταγμάτων των μακρών οστών στα κάτω άκρα αναφέρθηκαν κατά προσέγγιση στο 24% (μηριαίου) και 14% (κνήμης) των ασθενών που λάμβαναν zoledronic acid έναντι 12% και 5% των ασθενών που λάμβαναν παμιδρονάτη με σοβαρή ατελή οστεογένεση, ανεξαρτήτως του τύπου της νόσου και της συσχέτισης αλλά η συνολική επίπτωση των καταγμάτων ήταν συγκρίσιμη για τους ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid

και παμιδρονάτη: 43% (32/74) έναντι 41% (31/76). Η ερμηνεία του κινδύνου κατάγματος συγγέεται από το γεγονός ότι τα κατάγματα είναι κοινά συμβάματα σε ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση ως μέρος της διαδικασίας της νόσου.

Ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν στον εν λόγω πληθυσμό ήταν παρόμοιος με εκείνων που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως σε ενήλικες με κακοήθειες προχωρημένου βαθμού που εμπλέκουν τα οστά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες κατά τίτλους συχνότητας, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Χρησιμοποιείται η ακόλουθη συμβατική κατάταξη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση¹

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Ταχυκαρδία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Έμετος, ναυτία
Συχνές:	Επιγαστρικό άλγος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Πόνος στα άκρα, αρθραλγία, Μυοσκελετικός πόνος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Πυρεξία, κόπωση
Συχνές:	Αντίδραση οξείας φάσης, πόνος
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Υπασβεσταιμία
Συχνές:	Υποφωσφαταιμία

¹ Ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται με συχνότητες $< 5\%$ αξιολογήθηκαν ιατρικά και δείχθηκε ότι αυτές οι περιπτώσεις ήταν συνεπείς με το καλά εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση, το zoledronic acid φαίνεται ότι σχετίζεται με εντονότερους κινδύνους για αντίδραση οξείας φάσης, υπασβεσταιμία και ανεξήγητη ταχυκαρδία συγκριτικά με την παμιδρονάτη, αλλά αυτή η διαφορά μειώθηκε μετά από επακόλουθες εγχύσεις.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει zoledronic acid σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία υπερασβεσταιμίας προκαλούμενης από όγκο και στην πρόληψη συμβαμάτων σχετιζόμενων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες που σχετίζονται με οστά (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Εφάπαξ και πολλαπλές εγχύσεις 5 και 15 λεπτών των 2, 4, 8 και 16 mg zoledronic acid σε 64 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις απέδωσαν τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα οποία βρέθηκε ότι είναι δοσοεξαρτώμενα.

Μετά από την έναρξη της έγχυσης του zoledronic acid, οι συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στο πλάσμα αυξήθηκαν ταχύτατα, φθάνοντας τις μέγιστες τιμές τους στο τέλος της περιόδου έγχυσης, ακολουθούμενες από ταχεία μείωση σε < 10% της μέγιστης μετά από 4 ώρες και < 1% της μέγιστης μετά από 24 ώρες, με επακόλουθη παρατεταμένη περίοδο πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων που δεν υπερβαίνουν το 0,1% των μέγιστων επιπέδων πριν από τη δεύτερη έγχυση του zoledronic acid στην ημέρα 28.

Το χορηγούμενο ενδοφλεβίως zoledronic acid απεκκρίνεται μέσω μιας διαδικασίας τριών φάσεων: ταχεία διφασική εξαφάνιση από τη συστηματική κυκλοφορία, με χρόνους ημίσειας ζωής $t_{1/2\alpha}$ 0,24 και $t_{1/2\beta}$ 1,87 ώρες, ακολουθούμενη από μακρά φάση απομάκρυνσης με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής απέκκρισης $t_{1/2\gamma}$ 146 ώρες. Δεν υπήρξε συσσώρευση του zoledronic acid στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων του φαρμάκου ανά 28 ημέρες. Το zoledronic acid δεν μεταβολίζεται και απεκκρίνεται αμετάβλητο μέσω των νεφρών. Κατά τις πρώτες 24 ώρες, $39 \pm 16\%$ της χορηγούμενης δόσης ανακτάται στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο δεσμεύεται κυρίως στον οστίτη ιστό. Από τον οστίτη ιστό απελευθερώνεται πολύ αργά πίσω στη συστηματική κυκλοφορία και απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Ο συνολικός ρυθμός κάθαρσης από το σώμα είναι $5,04 \pm 2,5$ l/h, ανεξαρτήτως της δόσης και δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, τη φυλή ή το σωματικό βάρος. Η αύξηση του χρόνου έγχυσης από 5 σε 15 λεπτά προκάλεσε αύξηση 30% στη συγκέντρωση του zoledronic acid στο τέλος της έγχυσης αλλά δεν είχε καμία επίπτωση στην περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου.

Η ποικιλομορφία των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του zoledronic acid μεταξύ των ασθενών ήταν υψηλή, όπως παρατηρείται με άλλα διφωσφονικά.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς με υπερασβεστιαμία ή για ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Το zoledronic acid δεν αναστέλλει τα ανθρώπινα ένζυμα P450 *in vitro*, δεν παρουσιάζει βιομετασχηματισμό και σε μελέτες με ζώα < 3% της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει σχετικός ρόλος της ηπατικής λειτουργίας στην φαρμακοκινητική του zoledronic acid.

Η νεφρική κάθαρση του zoledronic acid συσχετίστηκε με την κάθαρση της κρεατινίνης, με τη νεφρική κάθαρση να αντιπροσωπεύει το $75 \pm 33\%$ της κάθαρσης κρεατινίνης, που παρουσίασε μέσο όρο 84 ± 29 ml/min (εύρος 22 έως 143 ml/min) στους 64 ασθενείς με καρκίνο που μελετήθηκαν. Η ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι για έναν ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης 20 ml/min (σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία), ή 50 ml/min (μέτρια δυσλειτουργία), η αντίστοιχη προβλεπόμενη κάθαρση του zoledronic acid θα έπρεπε να είναι 37% ή 72%, αντιστοίχως, εκείνης ενός ασθενούς που εμφανίζει κάθαρση κρεατινίνης 84 ml/min. Μόνο περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

Σε μια μελέτη *in vitro* το zoledronic acid έδειξε χαμηλή συγγένεια με τα κυτταρικά συστατικά του ανθρώπινου αίματος, με μέσο λόγο συγκέντρωσης αίματος προς συγκέντρωση πλάσματος 0,59% σε ένα εύρος συγκέντρωσης 30 ng/ml έως 5000 ng/ml. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή, με το μη δεσμευμένο κλάσμα να κυμαίνεται από 60% στα 2 ng/ml έως 77% στα 2000 ng/ml zoledronic acid.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικοί ασθενείς

Περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιά με σοβαρή ατελή οστεογένεση υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική του zoledronic acid σε παιδιά ηλικίας 3 έως 17 ετών είναι παρόμοια με εκείνη στους ενήλικες σε παρόμοιο επίπεδο δόσης mg/kg. Η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο και η κάθαρση κρεατινίνης φαίνεται να μην έχουν επίδραση στη συστηματική έκθεση στο zoledronic acid.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Η υψηλότερη, εφάπαξ, μη θανατηφόρος ενδοφλέβια δόση ήταν 10 mg/kg σωματικού βάρους σε ποντικούς και 0,6 mg/kg σε αρουραίους.

Υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα

Το zoledronic acid ήταν καλά ανεκτό όταν χορηγείτο υποδορίως σε αρουραίους και ενδοφλεβίως σε σκύλους σε δόσεις έως και 0,02 mg/kg ημερησίως επί 4 εβδομάδες. Η χορήγηση υποδορίως 0,001 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και ενδοφλεβίως 0,005 mg/kg άπαξ ανά 2–3 ημέρες σε σκύλους για έως και 52 εβδομάδες ήταν επίσης καλά ανεκτή.

Το συχνότερο εύρημα σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης ήταν η αύξηση του πρωτογενούς σπογγώδους οστού στις μεταφύσεις των μακρών οστών στα υπό ανάπτυξη ζώα σχεδόν σε όλες τις δόσεις, ένα εύρημα το οποίο αντικατοπτρίζει τη φαρμακολογική αντιεπαναρροφητική δράση της ουσίας.

Τα όρια ασφαλείας σχετικά με τις νεφρικές επιδράσεις ήταν στενά στις μακροχρόνιες επαναλαμβανόμενης δόσης παρεντερικές μελέτες σε ζώα, αλλά τα αθροιστικά επίπεδα μη ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAELs) στις μελέτες εφάπαξ δόσης (1,6 mg/kg) και πολλαπλών δόσεων έως και ένα μήνα (0,06–0,6 mg/kg/ημέρα), δεν υποδεικνύουν νεφρικές επιδράσεις σε δόσεις ισοδύναμες με ή που υπερβαίνουν τη μέγιστη επιδιωκόμενη θεραπευτική δόση για τους ανθρώπους. Η μακροπρόθεσμη επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε δόσεις εντός της κλίμακας των υψηλότερων επιδιωκόμενων ανθρώπινων θεραπευτικών δόσεων του zoledronic acid παρήγαγε τοξικολογικές επιδράσεις σε άλλα όργανα, περιλαμβανομένου του γαστρεντερικού σωλήνα, του ήπατος, του σπληνός και των πνευμόνων καθώς και στα σημεία της ενδοφλέβιας ένεσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Το zoledronic acid είχε τερατογόνο δράση σε αρουραίους σε υποδόριες δόσεις $\geq 0,2$ mg/kg. Παρότι δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή εμβρυοτοξικότητα σε κουνέλια, βρέθηκε τοξικότητα στη μητέρα. Παρατηρήθηκε δυστοκία στην κατώτατη δόση (0,01 mg/kg σωματικού βάρους) που δοκιμάστηκε σε αρουραίους.

Μεταλλαξιγόνο και καρκινογόνο δράση

Το zoledronic acid δεν ήταν μεταλλαξιγόνο στις μελέτες μεταλλαξιογένεσης που διεξήχθησαν και οι δοκιμασίες καρκινογένεσης δεν κατέδειξαν καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)
Διυδρικό κιτρικό νάτριο (E331)
Υδροξείδιο του νατρίου (E524) για τη ρύθμιση του pH
Υδροχλωρικό οξύ (E507) για τη ρύθμιση του pH
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Προς αποφυγή πιθανών ασυμβατοτήτων, το ανασυσταμένο διάλυμα BONEVIN πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα 9 mg/ml χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα 50 mg/ml γλυκόζης.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα έγχυσης τα οποία περιέχουν ασβέστιο ή άλλα δισθενή κατιόντα, όπως το γαλακτικό διάλυμα Ringer, και θα πρέπει να χορηγείται ως ένα εφάπαξ ενδοφλέβιο διάλυμα σε χωριστή γραμμή έγχυσης.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την αραιώση: Από μικροβιολογική άποψη, το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C. Το διάλυμα που έχει ψυχθεί θα πρέπει στη συνέχεια να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο: φιαλίδιο από άχρωμο γυαλί τύπου 1, με βρωμοβούτυλο λαστιχένιο πώμα επικαλυμμένο με φθοριοπολυμερές και κάλυμμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο εξάρτημα.

Το BONEVIN πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 4 mg/5 ml διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1, 4, 5 ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χορήγηση, 5,0 ml πυκνού διαλύματος από ένα φιαλίδιο ή ο απαιτούμενος όγκος που ανασύρεται από το πυκνό διάλυμα, πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω σε 100 ml διαλύματος προς έγχυση που δεν περιέχει ασβέστιο (διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml).

Πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με το χειρισμό του zoledronic acid, περιλαμβανομένων οδηγιών σχετικά με την παρασκευή μειωμένων δόσεων, παρέχονται στην παράγραφο 4.2.

Κατά την προετοιμασία της έγχυσης θα πρέπει να ακολουθούνται άσηπτες τεχνικές. Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή ελεύθερα σωματιδίων και αποχρωματισμού διαλύματα.

Θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή στους επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης να μην απορρίπτουν το μη χρησιμοποιημένο zoledronic acid μέσω του συστήματος οικιακής αποχέτευσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEΞ A.E., Οδός Τατοΐου, 14671 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111-120

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

25981/8-6-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

38745/9-5-2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ