

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fayton, 4 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

Jeden ml koncentratu zawiera 0,8 mg kwasu zoledronowego (w postaci jednowodzianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

5 ml koncentratu zawiera 0,0816 mmol cytrynianu sodu dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór, bez widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.
- Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. *tumor-induced hypercalcaemia* – TIH) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Fayton może być przepisywany i podawany pacjentom wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów. Pacjenci, którym podano produkt leczniczy Fayton powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą dla pacjenta.

Dawkowanie

Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami z przerzutami do kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni.

Pacjenci powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę.

Podjmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym należy uwzględnić, że początek działania leku występuje po 2-3 miesiącach.

Leczenie TIH

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka w leczeniu hiperkalcemii (stężenie wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami $\geq 12,0$ mg/dl lub $\geq 3,0$ mmol/l) to jednorazowa dawka 4 mg kwasu zoledronowego.

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

Zastosowanie produktu leczniczego Fayton u pacjentów z TIH oraz z ciężką niewydolnością nerek można rozważyć wyłącznie po dokonaniu oceny ryzyka względem korzyści z leczenia. W badaniach klinicznych wyłączono z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 400 $\mu\text{mol/l}$ lub 4,5 mg/dl. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z TIH, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest mniejsze niż 400 $\mu\text{mol/l}$ lub 4,5 mg/dl (patrz punkt 4.4).

Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości:

Rozpoczynając podawanie produktu leczniczego Fayton u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do kości, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny (CLcr). Klirens kreatyniny oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcroft-Gaulta. Produkt leczniczy Fayton nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, określonymi dla tej populacji jako wartość CLcr < 30 ml/min. W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwasu zoledronowego wyłączono z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 265 $\mu\text{mol/l}$ lub 3,0 mg/dl.

U pacjentów z przerzutami do kości i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, definiowanymi w tej populacji na podstawie wartości CLcr od 30 do 60 ml/min, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Fayton (patrz także punkt 4.4):

Klirens kreatyniny przed leczeniem (ml/min)	Zalecana dawka kwasu zoledronowego*
> 60	4,0 mg kwasu zoledronowego
50–60	3,5 mg* kwasu zoledronowego
40–49	3,3 mg* kwasu zoledronowego
30–39	3,0 mg* kwasu zoledronowego

*Dawki obliczano przyjmując, że docelowe wartości AUC wynoszą 0,66 (mg•h/l) (CLcr=75 ml/min). Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u pacjentów z klirens kreatyniny 75 ml/min.

Po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego Fayton, przed podaniem każdej następnej dawki, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy, a leczenie należy przerwać, jeśli czynność nerek ulegnie pogorszeniu. W badaniach klinicznych pogorszenie czynności nerek definiowano w następujący sposób:

- Dla pacjentów z prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia ($< 1,4$ mg/dl lub < 124 $\mu\text{mol/l}$), wzrost o 0,5 mg/dl lub 44 $\mu\text{mol/l}$;
- Dla pacjentów z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia ($> 1,4$ mg/dl lub > 124 $\mu\text{mol/l}$), wzrost o 1,0 mg/dl lub 88 $\mu\text{mol/l}$.

W badaniach klinicznych wznawiano podawanie kwasu zoledronowego tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej z 10% odchyleniem (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem leczniczym Fayton należy wznowić podając taką samą dawkę, jak w chwili przerwania terapii.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Fayton, 4 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, następnie rozcieńczony w 100 ml (patrz punkt 6.6) należy podawać w pojedynczej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 15 minut.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Fayton (patrz punkt „Dawkowanie” powyżej i punkt 4.4).

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek produktu leczniczego Fayton

Pobrać odpowiednią objętość koncentratu, w następujący sposób:

- 4,4 ml dla dawki 3,5 mg
- 4,1 ml dla dawki 3,3 mg
- 3,8 ml dla dawki 3,0 mg

Przed podaniem produktu leczniczego Fayton, należy zapoznać się z instrukcją jego rozcieńczania zamieszczoną w punkcie 6.6. Pobraną ilość koncentratu należy następnie rozcieńczyć w 100 ml jałowego roztworu 0,9% (w/v) sodu chlorku lub w 5% roztworze glukozy. Dawkę produktu należy podać w jednorazowej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 15 minut.

Nie wolno mieszać produktu leczniczego Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu, a należy go podawać jako pojedynczą dawkę dożylną przez oddzielną linię infuzyjną.

Należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjentów przed i po podaniu produktu leczniczego Fayton.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Przed podaniem produktu leczniczego Fayton pacjentów trzeba zbadać, aby upewnić się, że są odpowiednio nawodnieni.

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem niewydolności krążenia.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fayton należy dokładnie monitorować badane standardowo w hiperkalcemii parametry metaboliczne, takie jak: stężenie wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy. W przypadku wystąpienia hipokalcemii, hipofosfatemii lub hipomagnezemii, może być konieczne wprowadzenie krótkotrwałej terapii uzupełniającej. Pacjenci z nieleczoną hiperkalcemią mają z reguły w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek. Dlatego u takich pacjentów należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Fayton nie powinni jednocześnie otrzymywać innych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

Stan pacjentów z TIH i objawami pogorszenia czynności nerek należy odpowiednio ocenić, decydując, czy oczekiwana korzyść wynikająca z podawania produktu leczniczego Fayton przewyższa możliwe ryzyko.

Podjmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości i aby zapobiec powikłaniom kostnym należy pamiętać, że początek działania leczniczego występuje po 2–3 miesiącach.

Istnieją doniesienia o pogorszeniu czynności nerek po zastosowaniu kwasu zoledronowego. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenie czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, podawanie wielu cykli kwasu zoledronowego i innych bisfosfonianów oraz zastosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki. Ryzyko pogorszenia czynności nerek jest mniejsze, lecz nadal możliwe, po podaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w czasie 15 minut. Pogorszenie czynności nerek aż do niewydolności nerek i konieczności przeprowadzenia dializ zgłaszano u pacjentów po dawce początkowej lub pojedynczej dawce wynoszącej 4 mg kwasu zoledronowego. Rzadko, u niektórych pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy długotrwale w zalecanych dawkach w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, również występuje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Przed podaniem każdej kolejnej dawki produktu leczniczego Fayton należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Rozpoczynając terapię u pacjentów z przerzutami do kości oraz łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się podanie mniejszych dawek kwasu zoledronowego. U pacjentów z oznakami pogorszenia czynności nerek podczas leczenia, produkt leczniczy Fayton należy odstawić. Terapię powinno się wznowić jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy powróci do wartości wyjściowych z 10% odchyleniem. Leczenie produktem leczniczym Fayton należy wznowić podając taką samą dawkę, jaką stosowano przed przerwaniem leczenia.

Ze względu na potencjalny wpływ kwasu zoledronowego na czynność nerek, brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z istniejącą ciężką niewydolnością nerek (w badaniach klinicznych określoną, jako stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ lub $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ u pacjentów z TIH, oraz $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ lub $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ u pacjentów z nowotworami i przerzutami do kości), oraz tylko ograniczone dane farmakokinetyczne u pacjentów z istniejącą ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $< 30 \text{ ml/min}$), nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fayton u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Z uwagi na ograniczone dane kliniczne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Martwica

Martwica kości szczęki

Występowanie martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*) u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia lub nowego cyklu terapii u pacjentów z niewygojonymi, otwartymi zmianami w obrębie tkanek miękkich jamy ustnej, z wyjątkiem sytuacji, które wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i odpowiedniego zachowawczego leczenia stomatologicznego oraz indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Podczas oceny indywidualnego ryzyka ONJ należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

- siłę działania bisfosfonianu (większe ryzyko występuje po podaniu leków o dużej sile działania), drogę podania (większe ryzyko występuje po podaniu pozajelitowym) i dawkę skumulowaną bisfosfonianu;
- rozpoznanie raka, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia), palenie tytoniu;
- leczenie skojarzone: chemioterapię, inhibitory angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapię głowy i szyi, leczenie kortykosteroidami;
- choroby zębów w przeszłości, nieodpowiednią higienę jamy ustnej, chorobę przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcję zębów) i źle dopasowane protezy zębowe.

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, przechodzenia rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub brak gojenia się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia kwasem zoledronowym. W trakcie leczenia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim do podania leku. Jeśli podczas terapii bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki to przeprowadzenie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej może przyczynić się do nasilenia tego stanu. U pacjentów, u których przeprowadzenie zabiegów stomatologicznych jest konieczny, brak jest danych, które potwierdziłyby, że przerwanie leczenia bisfosfonianem zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu martwicy kości szczęki. Należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia kwasem zoledronowym, aż do ustąpienia tego stanu oraz zminimalizować czynniki ryzyka martwicy kości szczęki, o ile jest to możliwe.

Martwica kości innych miejsc anatomicznych

Podczas stosowania bisfosfonianów zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego to stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenie ucha.

Ponadto, odnotowano sporadyczne przypadki martwicy kości w innych miejscach, w tym w biodrze i kości udowej, zgłaszane głównie u dorosłych pacjentów z rakiem leczonych produktem leczniczym Fayton.

Ból mięśniowo-szkieletowy

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego i sporadycznie powodującego niesprawność bólu kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Jednak takie doniesienia nie były częste. Objawy mogą pojawić się po jednym dniu do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy te ustępują po zakończeniu leczenia. U części pacjentów nawrót objawów nastąpił po ponownym rozpoczęciu leczenia kwasem zoledronowym lub innym bisfosfonianem.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u pacjentów stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie, skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po niewielkim urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy częściowych złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u pacjentów leczonych bisfosfonianami, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. U pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości

udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności częściowego złamania kości udowej.

Hipokalcemia

U pacjentów stosujących kwas zoledronowy zgłaszano występowanie hipokalcemii. Wtórnie do przypadków ciężkiej hipokalcemii zgłaszano występowanie arytmii serca i neurologicznych działań niepożądanych (w tym drgawek, niedoczulicy i tężyczki). Zgłaszano przypadki ciężkiej hipokalcemii wymagające hospitalizacji. W niektórych przypadkach hipokalcemia może zagrażać życiu pacjenta (patrz punkt 4.8). Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Fayton z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipokalcemię, ponieważ mogą one mieć synergiczne działanie skutkujące ciężką hipokalcemią (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Fayton należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i skorygować istniejącą hipokalcemię. Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią suplementację wapniem i witaminą D.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych, w których kwas zoledronowy podawany był równocześnie z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi, diuretykami, antybiotykami i lekami przeciwbólowymi, nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji. Kwas zoledronowy wiąże się w niewielkim stopniu z białkami osocza, a w badaniach *in vitro* nie hamuje aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450 (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących interakcji.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania bisfosfonianów z antybiotykami z grupy aminoglikozydów, kalcytoniną lub pętlowymi lekami moczopędnymi, ponieważ łącznie mogą mieć działanie addycyjne, w wyniku czego niższe stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się przez okres dłuższy niż wymagany (patrz punkt 4.4).

Zaleca się ostrożność w czasie równoczesnego stosowania kwasu zoledronowego z innymi lekami, które mogą działać toksycznie na nerki. Podczas leczenia należy również zachować ostrożność ze względu na możliwość pojawienia się hipomagnezemii.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko pogorszenia czynności nerek może być większe, gdy kwas zoledronowy podaje się jednocześnie z talidomidem.

Zaleca się ostrożność, gdy podaje się produkt leczniczy Fayton z lekami przeciwingiennymi, ponieważ obserwowano zwiększenie częstości występowania martwicy kości szczęki u pacjentów leczonych jednocześnie tymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w ciąży. Badania wpływu kwasu zoledronowego na płodność zwierząt wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Fayton nie należy stosować w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić unikanie zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie określono czy kwas zoledronowy jest wydzielany do mleka ludzkiego. Produkt leczniczy Fayton jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Kwas zoledronowy badano na szczurach, aby określić możliwy wpływ na płodność dorosłych szczurów i pokolenia F1. Obserwowano nasilenie działań farmakologicznych kwasu zoledronowego, związane z hamującym działaniem na metabolizm wapnia w kościach, co powodowało hipokalcemię okołoporodową, działania typowe dla leków z grupy bisfosfonianów, problemy podczas porodu i wcześniejsze zakończenie badania. Wyniki te wykluczyły możliwość definitywnego określenia wpływu kwasu zoledronowego na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i senność mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, dlatego stosując produkt leczniczy Fayton należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego często zgłaszano występowanie reakcji ostrej fazy, z takimi objawami jak ból kości, gorączka, uczucie zmęczenia, bóle stawów, bóle mięśni, dreszcze i zapalenie stawów z obrzękiem; objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Następujące działania niepożądane stanowią ważne rozpoznane ryzyko związane ze stosowaniem kwasu zoledronowego w zarejestrowanych wskazaniach: zaburzenia czynności nerek, martwica kości szczęki, reakcja ostrej fazy, hipokalcemia, migotanie przedsionków, anafilaksja, choroba śródmiąższowa płuc. Częstość występowania każdego z tych znanych działań przedstawiono w Tabeli 1.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 1, zebrano w badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu kwasu zoledronowego do obrotu, stosowanego głównie długookresowo w dawce 4 mg.

Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze. Zastosowano następującą skalę: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	Niedokrwistość
Niezbyt często:	Trombocytopenia, leukopenia
Rzadko:	Pancytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często:	Reakcja nadwrażliwości
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Rzadko:	Splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność
Bardzo rzadko	Drgawki, niedoczulica i tężyżka

(wtórne do hipokalcemii)		
Zaburzenia oka		
Często:		Zapalenie spojówek
Niezbyt często:		Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu
Rzadko:		Zapalenie błony naczyniowej oka
Bardzo rzadko		Zapalenie nadtwardówki
Zaburzenia serca		
Niezbyt często:		Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową
Rzadko:		Bradykardia, arytmia serca (wtórna do hipokalcemii)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Niezbyt często:		Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli
Rzadko:		Choroba tkanki śródmiąższowej płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
Często:		Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt
Niezbyt często:		Biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Niezbyt często:		Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Często:		Bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból
Niezbyt często:		Skurcze mięśni, martwica kości szczęki
Bardzo rzadko:		Martwica kości zewnętrznego przewodu słuchowego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) i innych miejsc anatomicznych, w tym kości udowej i biodra
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Często:		Zaburzenie czynności nerek
Niezbyt często:		Ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz
Rzadko		Nabyty zespół Fanconiego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Często:		Gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie)
Niezbyt często:		Oslabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzęk, stwardnienie), bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała,

		reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka
Rzadko:		Zapalenie stawów i obrzęk stawów jako objaw reakcji ostrej fazy
<i>Badania diagnostyczne</i>		
	Bardzo często:	Hipofosfatemia
	Często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia
	Niezbyt często:	Hipomagnezemia, hipokaliemia
	Rzadko:	Hiperkaliemia, hipernatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek

Po zastosowaniu kwasu zoledronowego zgłaszano przypadki zaburzeń czynności nerek. W zbiorczej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pochodzących z badań rejestracyjnych kwasu zoledronowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z przerzutami do kości, częstość występowania zaburzeń czynności nerek (działań niepożądanych) podejrzewanych o związek z zastosowanym kwasem zoledronowym była następująca: szpiczak mnogi (3,2%), rak gruczołu krokowego (3,1%), rak piersi (4,3%), rak płuc i inne nowotwory lite (3,2%). Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, współistniejące zaburzenia czynności nerek, podawanie kwasu zoledronowego lub innych bisfosfonianów w wielu cyklach leczenia, oraz jednoczesne zastosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki lub krótszego czasu infuzji niż obecnie zalecany. U pacjentów, którzy przyjęli początkową dawkę lub pojedynczą dawkę wynoszącą 4 mg kwasu zoledronowego, zgłaszano pogorszenie czynności nerek, progresję do niewydolności nerek aż do konieczności przeprowadzenia dializ (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Zgłaszano przypadki martwicy kości (szczęki lub żuchwy), przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych produktami leczniczymi, które hamują resorpcję kości, takimi jak kwas zoledronowy. Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię i glikokortykosteroidy oraz stwierdzono u nich objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenie szpiku. Większość tych zgłoszeń dotyczy pacjentów z rozpoznaniem raka, po ekstrakcjach zębów lub innych zabiegach stomatologicznych.

Migotanie przedsionków

W jednym randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym badaniu trwającym 3 lata, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego w dawce 5 mg podawanego raz na rok w porównaniu do placebo w leczeniu osteoporozy po menopauzie (PMO). Całkowita częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 2,5% (96 z 3 862) i 1,9% (75 z 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy i placebo. Częstość ciężkich działań niepożądanych po migotaniu przedsionków wyniosła 1,3% (51 z 3 862) i 0,6% (22 z 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy i placebo. Dysproporcji obserwowanej w tym badaniu nie stwierdzano w innych badaniach z kwasem zoledronowym, w tym w badaniach kwasu zoledronowego w dawce 4 mg podawanego co 3-4 tygodnie pacjentom z chorobami onkologicznymi. Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków w tym jednym badaniu klinicznym nie jest znany.

Reakcja ostrej fazy

To działanie niepożądane polega na występowaniu zespołu objawów takich jak gorączka, bóle mięśni, ból głowy, bóle kończyn, nudności, wymioty, biegunka, bóle stawów i zapalenie stawów z obrzękiem. Objawy reakcji ostrej fazy występują ≤ 3 dni po podaniu infuzji kwasu zoledronowego, a reakcję tę określa się również terminem objawy „grypopodobne” lub objawy „po podaniu dawki”.

Nietypowe złamania kości udowej

W okresie po wprowadzeniu kwasu zoledronowego do obrotu zgłaszano następujące działania (rzadko):
nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków z grupy bisfosfonianów).

Działania niepożądane leku związane z hipokalcemią

Hipokalcemia jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem kwasu zoledronowego w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd przypadków zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu kwasu zoledronowego do obrotu dostarczył wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem kwasem zoledronowym, zgłaszanymi przypadkami hipokalcemii a wtórnym rozwojem arytmii serca. Ponadto, zebrano dowody na istnienie związku między hipokalcemią a wtórnymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w tych przypadkach, w tym drgawkami, niedoczulicą i tężyczką (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z ostrym przedawkowaniem kwasu zoledronowego jest ograniczone. Zgłaszano błędne podanie dawek wynoszących do 48 mg kwasu zoledronowego. Należy dokładnie monitorować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane (patrz punkt 4.2), ponieważ obserwowano zaburzenia czynności nerek (w tym niewydolność nerek) oraz nieprawidłowe stężenia elektrolitów w surowicy (w tym wapnia, fosforu i magnezu). Po wystąpieniu hipokalcemii należy podać glukonian wapnia w infuzji, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05 BA 08.

Kwas zoledronowy należy do leków z grupy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty.

Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zahamowania aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej.

Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości:

- *in vivo*: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i działanie przeciwbólowe,
- *in vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne na komórki nowotworowe, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwdhezyjne i przeciwinwazyjne.

Wyniki badań klinicznych w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości

W pierwszym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z placebo w zapobieganiu powikłaniom kostnym (ang. skeletal related events–SRE) u pacjentów z rakiem prostaty. Kwas zoledronowy w dawce 4 mg znacząco zmniejszał ilość pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod SRE, zwiększał medianę czasu do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o ponad 5 miesięcy i zmniejszał ilość powikłań kostnych w ciągu roku na jednego pacjenta (ang. skeletal morbidity rate–SMR). Analiza przypadków wielokrotnych wykazała zmniejszenie o 36% ryzyka SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Pacjenci otrzymujący kwas zoledronowy w dawce 4 mg zgłaszali mniejsze nasilenie bólu w porównaniu z otrzymującymi placebo. Różnica ta była istotna statystycznie w 3, 9, 21 i 24 miesiącu. U mniejszej liczby pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg wystąpiły patologiczne złamania. Skuteczność leczenia była mniejsza u pacjentów z uszkodzeniami blastycznymi. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 2.

W drugim badaniu obejmującym guzy lite inne niż rak sutka lub prostaty, kwas zoledronowy w dawce 4 mg istotnie zmniejszał liczbę pacjentów z SRE, zwiększał medianę czasu do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o ponad 2 miesiące i zmniejszał SMR. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała zmniejszenie ryzyka SRE o 30,7% u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 2: Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem prostaty leczeni hormonalnie)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia kości</u>	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procent pacjentów z SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Wartość p	0,028		0,052		0,119	
Mediana czasu do SRE (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
Wartość p	0,009		0,020		0,055	
SMR	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Wartość p	0,005		0,023		0,060	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnego wystąpienia SRE** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,002		NA		NA	

* Obejmuje złamania kręgow i inne

** Obejmuje wszystkie powikłania kostne, ich całkowitą ilość jak również czas do wystąpienia każdego powikłania w czasie badania

NR nie osiągnięto

NA nie dotyczy

Tabela 3: Wyniki skuteczności (guzy lite inne niż rak sutka lub prostaty)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Radioterapia kości	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procent pacjentów z SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Wartość p	0,039		0,064		0,173	
Mediana czasu do SRE (dni)	236	155	NR	NR	424	307
Wartość p	0,009		0,020		0,079	
SMR	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Wartość p	0,012		0,066		0,099	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnego wystąpienia SRE** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,003		NA		NA	

* Obejmuje złamania kręgow i inne

** Obejmuje wszystkie powikłania kostne, ich całkowitą ilość jak również czas do wystąpienia każdego powikłania w czasie badania

NR nie osiągnięto

NA nie dotyczy

W trzecim randomizowanym badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg co 3 do 4 tygodni u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub rakiem sutka, u których wystąpiło co najmniej jedno uszkodzenie kości. Wyniki wskazują, że kwas zoledronowy w dawce 4 mg wykazywał skuteczność porównywalną z pamidronianem (Pam) w dawce 90 mg w zapobieganiu SRE. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała 16% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących pamidronian. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem sutka i szpiczakiem mnogim)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Radioterapia kości	
	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procent pacjentów z SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Wartość p	0,198		0,653		0,037	
Mediana czasu do SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR

Wartość p	0,151		0,672		0,026	
SMR	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Wartość p	0,084		0,614		0,015	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnego wystąpienia SRE** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,030		NA		NA	

* Obejmuje złamania kręgów i inne

** Obejmuje wszystkie powikłania kostne, ich całkowitą ilość jak również czas do wystąpienia każdego powikłania w czasie badania

NR nie osiągnięto

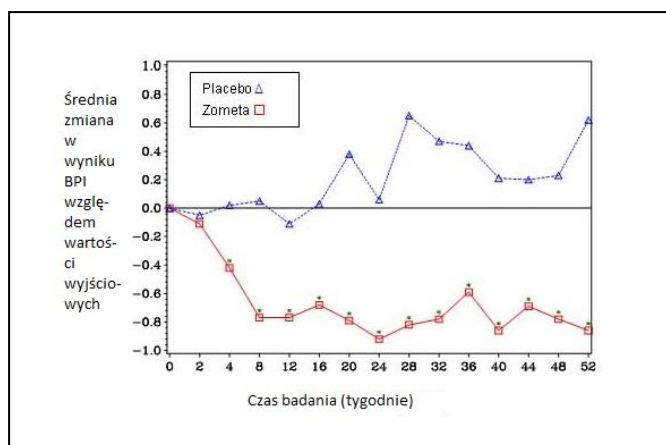
NA nie dotyczy

Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 228 pacjentek z udokumentowanymi przerzutami raka piersi do kości, w celu oceny wpływu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg na wskaźnik częstości występowania powikłań kostnych (SRE), obliczanych jako całkowita liczba SRE (z wyjątkiem hiperkalcemii oraz po uwzględnieniu wcześniejszych złamań) podzielona przez całkowity okres ryzyka. Pacjentki otrzymywały kwas zoledronowy w dawce 4 mg lub placebo co cztery tygodnie przez jeden rok. Pacjentki rozdzielono równo do grupy otrzymującej kwas zoledronowy lub do grupy placebo.

Częstość SRE (liczba powikłań/pacjento-rok) wyniosła 0,628 dla kwasu zoledronowego i 1,096 dla placebo. Odsetek pacjentek z co najmniej jednym SRE (z wyjątkiem hiperkalcemii) wyniósł 29,8% w grupie otrzymującej kwas zoledronowy i 49,6% w grupie placebo ($p=0,003$). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego SRE nie została uzyskana pod koniec badania w grupie otrzymującej kwas zoledronowy i była istotnie wydłużona w porównaniu do placebo ($p=0,007$). W analizie wieloczynnikowej kwas zoledronowy w dawce 4 mg zmniejszał ryzyko SRE o 41% w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka = 0,59, $p=0,019$).

W grupie kwasu zoledronowego obserwowano statystycznie istotną poprawę nasilenia bólu (ocenianego przy użyciu skali pomiaru bólu Brief Pain Inventory, BPI) po 4 tygodniach oraz w każdym kolejnym punkcie czasowym badania, w porównaniu z placebo (Rycina 1). Wynik punktowy oceny bólu w grupie kwasu zoledronowego utrzymywał się poniżej wartości wyjściowych, a zmniejszeniu nasilenia bólu towarzyszyła tendencja obniżenia wyniku punktowego dotyczącego zużycia środków przeciwbólowych.

Rycina 1. Średnie zmiany w wyniku punktowym w skali BPI względem wartości wyjściowych. Statystycznie istotne różnice zaznaczono (* $p<0,05$) dla porównania między grupami w badaniu (4 mg kwasu zoledronowego w porównaniu do placebo).



Wyniki badań klinicznych w leczeniu TIH

Badania kliniczne kwasu zoledronowego w hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH) wykazały, że wpływa on na zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy i obniżenie wydalania wapnia przez nerki. W badaniach I fazy dotyczących doboru dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH), stwierdzono, że dawki skuteczne mieściły się w zakresie około 1,2 do 2,5 mg.

W celu porównania skuteczności kwasu zoledronowego w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg, połączono, poddając zaplanowanej analizie wyniki dwóch, podstawowych, wieloośrodkowych badań u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH). Skorygowane względem albumin stężenie wapnia w surowicy powracało szybciej do wartości prawidłowych w 4. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawce 8 mg i w 7. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawkach 4 mg i 8 mg. Obserwowano następujący odsetek odpowiedzi:

Tabela 5: Odsetek całkowitych odpowiedzi uzyskanych w poszczególnych dniach leczenia, w połączonych badaniach dotyczących TIH

	Dzień 4.	Dzień 7.	Dzień 10.
Kwas zoledronowy 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Kwas zoledronowy 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronian 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*wartości p - porównanie z pamidronianem			

Mediana czasu potrzebnego do uzyskania prawidłowego stężenia wapnia w surowicy (normokalcemii) wynosiła 4 dni. Mediana czasu do ponownego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami ($\geq 2,9$ mmol/l) wynosiła 30–40 dni w grupie pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i 17 dni w grupie otrzymującej pamidronian w dawce 90 mg (wartości p: 0,001 dla dawki 4 mg i 0,007 dla dawki 8 mg kwasu zoledronowego). Nie było statystycznie istotnej różnicy między dwoma dawkami kwasu zoledronowego.

W badaniach klinicznych, kwas zoledronowy w dawce 8 mg podano ponownie 69 pacjentom, u których doszło do ponownego zwiększenia stężenia wapnia lub którzy byli niewrażliwi na początkowe leczenie (kwas zoledronowy w dawce 4 mg, 8 mg lub pamidronian w dawce 90 mg). Wskaźnik odpowiedzi u tych pacjentów wynosił około 52%. Wyżej wymienieni pacjenci otrzymywali przy ponownym podaniu kwasu zoledronowego tylko dawkę 8 mg, dlatego brak jest danych pozwalających na dokonanie porównania z dawką 4 mg.

W badaniach klinicznych wykonanych u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH) ogólny profil bezpieczeństwa (rodzaj i ciężkość działań niepożądanych) wśród wszystkich trzech leczonych grup (kwas zoledronowy w dawce 4 mg i 8 mg oraz pamidronian w dawce 90 mg) był podobny.

Dzieci i młodzież

Wyniki badania klinicznego w leczeniu ciężkiej wrodzonej łamliwości kości u dzieci w wieku od 1 do 17 lat

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci (w wieku od 1 do 17 lat) z ciężką wrodzoną łamliwością kości (typu I, III i IV) porównano z działaniem pamidronianu po podaniu dożylnym w jednym międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem odpowiednio 74 i 76 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych. Okres leczenia w tym badaniu wynosił 12 miesięcy i był poprzedzony 4 do 9 tygodniowym okresem kwalifikacji, podczas którego dzieci przyjmowały witaminę D i wapń pierwiastkowy przez co najmniej 2 tygodnie. W badaniu klinicznym dzieciom w wieku od 1 do < 3 lat podawano 0,025 mg kwasu zoledronowego na kg mc. (maksymalnie do 0,35 mg na pojedynczą dawkę), co 3 miesiące. Pacjenci w wieku od 3 do 17 lat otrzymywali 0,05 mg kwasu zoledronowego na kg mc. (maksymalnie do 0,83 mg na pojedynczą dawkę), co 3 miesiące. Fazę rozszerzoną badania przeprowadzono w celu oceny długotrwałego

bezpieczeństwa ogólnego i bezpieczeństwa dla nerek po podaniu kwasu zoledronowego raz w roku lub dwa razy w roku przez dalsze 12 miesięcy dzieciom, które ukończyły 12-miesięczne leczenie kwasem zoledronowym lub pamidronianem w badaniu głównym.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego (BMD) po 12 miesiącach leczenia. Szacunkowe wyniki badania BMD były podobne, ale badanie nie było wystarczająco dobrze zaprojektowane, aby wykazać przewagę skuteczności kwasu zoledronowego. W szczególności, nie było oczywistych dowodów na skuteczność w przypadku wystąpienia złamania lub bólu. Działania niepożądane obejmujące złamania kości długich kończyn dolnych zgłaszano u około 24% (kość udowa) i 14% (kość piszczelowa) pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w stosunku do 12% i 5% pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości leczonych pamidronianem, bez względu na typ choroby i związek przyczynowy. Liczba złamań była porównywalna u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i pamidronianem: 43% (32/74) w porównaniu do 41% (31/76). Interpretację ryzyka złamania utrudnia fakt, że u pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości złamania występują często, stanowiąc część procesu chorobowego.

Rodzaj działań niepożądanych obserwowany u tej grupy pacjentów był podobny do działań niepożądanych obserwowanych wcześniej u dorosłych z zaawansowanym rakiem kości (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 6 pogrupowano według częstości występowania. Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 6: Działania niepożądane zaobserwowane u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości¹

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często:	Ból głowy
<i>Zaburzenia serca</i>	
Często:	Tachykardia
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często:	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	Wymioty, nudności
Często:	Ból brzucha
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	Bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często:	Gorączka, zmęczenie
Często:	Reakcje ostrej fazy, ból
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Bardzo często:	Hipokalcemia
Często:	Hipofosfatemia

¹ Działania niepożądane występujące z częstością $< 5\%$ oceniono pod względem medycznym i wykazano, że te przypadki są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.8).

U dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości kwas zoledronowy wydaje się być związany z większym ryzykiem reakcji ostrej fazy, hipokalcemii i niewyjaśnionej tachykardii, w porównaniu do pamidronianu, ale ta różnica zmniejszała się po podaniu kolejnych infuzji.

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań kwasu zoledronowego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową i zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości (patrz punkt 4.2 stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W grupie 64 pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości, stosowano kwas zoledronowy w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg w pojedynczej lub wielokrotnej 5-minutowej i 15-minutowej infuzji, uzyskując niezależnie od podanej dawki leku następujące dane farmakokinetyczne.

Po rozpoczęciu infuzji kwasu zoledronowego, jego stężenie w osoczu gwałtownie zwiększa się, osiągając stężenie maksymalne pod koniec infuzji. Następnie obserwuje się szybkie zmniejszenie stężenia leku do $< 10\%$ wartości maksymalnej po 4 godzinach i $< 1\%$ wartości maksymalnej po 24 godzinach. Następnie przez długi okres, do drugiej infuzji kwasu zoledronowego w 28 dniu, obserwowano bardzo małe stężenia, nie przekraczające $0,1\%$ wartości maksymalnej.

Usuwanie kwasu zoledronowego z organizmu po podaniu dożylnym odbywa się trójfazowo: w formie szybkiego, dwufazowego usuwania leku z krążenia ogólnego z okresem półtrwania $t_{1/2\alpha}$ wynoszącym 0,24 godziny i $t_{1/2\beta}$ 1,87 godziny, po którym następuje długa faza eliminacji z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji $t_{1/2\gamma}$ wynoszącym 146 godzin. Nie stwierdzono kumulacji kwasu zoledronowego w osoczu po wielokrotnym podaniu co 28 dni. Kwas zoledronowy nie jest metabolizowany i wydala się przez nerki w formie niezmienionej. W ciągu pierwszych 24 godzin, $39 \pm 16\%$ podanej dawki kwasu zoledronowego pojawia się w moczu, podczas gdy pozostała część wiąże się przede wszystkim z tkanką kostną. Z kości uwalnia się bardzo powoli do krążenia ogólnego i jest wydalany przez nerki. Całkowity klirens leku wynosi $5,04 \pm 2,5$ l/h i jest niezależny od dawki, płci, wieku, rasy i masy ciała. Przedłużenie czasu infuzji z 5 minut do 15 minut spowodowało zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec infuzji o 30%, ale nie miało wpływu na powierzchnię pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu.

Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, zmienność międzysobnicza parametrów farmakokinetycznych kwasu zoledronowego była duża.

Brak jest danych farmakokinetycznych kwasu zoledronowego w grupach pacjentów z hiperkalcemią lub z niewydolnością wątroby. Kwas zoledronowy nie hamuje aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450 *in vitro* i nie ulega biotransformacji. W badaniach na zwierzętach mniej niż 3% podanej dawki leku było wydalone z kałem, co wskazuje, że wątroba nie odgrywa istotnej roli w farmakokinetyce kwasu zoledronowego.

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego był skorelowany z klirensem kreatyniny. Klirens nerkowy stanowi $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, którego średnia wartość u 64 badanych pacjentów z rakiem wynosiła 84 ± 29 ml/min (w zakresie od 22 do 143 ml/min). Analiza populacyjna wykazała, że u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 20 ml/min (ciężkie zaburzenie czynności nerek) lub 50 ml/min (umiarkowane zaburzenie czynności nerek), przewidywany klirens kwasu zoledronowego powinien wynosić odpowiednio 37% i 72% klirensu u pacjenta z klirensem kreatyniny wynoszącym 84 ml/min. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) dostępne są tylko ograniczone dane farmakokinetyczne.

W badaniu *in vitro* kwas zoledronowy wykazywał słabe powinowactwo do elementów morfotycznych krwi ludzkiej, przy średnim stosunku stężeń krew/osocze wynoszącym 0,59 w zakresie stężeń od 30 ng/ml do 5000 ng/ml. Wiązanie z białkami osocza jest małe, a niezwiązana frakcja waha się od 60% przy stężeniu kwasu zoledronowego 2 ng/ml do 77% przy stężeniu 2000 ng/ml.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane farmakokinetyczne u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości wskazują, że farmakokinetyka kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 3 do 17 lat jest podobna jak u pacjentów dorosłych po podaniu podobnej dawki w mg/kg mc. Wiek, masa ciała, płeć i klirens kreatyniny wydają się nie mieć wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na kwas zoledronowy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym (Toksyczność ostra)

Największa pojedyncza dawka leku podawana dożylnie, która nie powodowała śmierci, wynosiła 10 mg/kg mc. u myszy i 0,6 mg/kg u szczurów.

Toksyczność długo- i krótkookresowa po podaniu wielokrotnym (Toksyczność przewlekła i subchroniczna)

Kwas zoledronowy podawany podskórnie szczurom i dożylnie psom w dawkach do 0,02 mg/kg mc. na dobę przez 4 tygodnie, był dobrze tolerowany. Podskórne podawanie kwasu zoledronowego szczurom w dawce 0,001 mg/kg mc. na dobę oraz dożylnie psom w dawce 0,005 mg/kg mc. co 2-3 dni, w okresie czasu do 52 tygodni, było również dobrze tolerowane.

Najczęściej obserwowanym działaniem po podaniu wielokrotnym było zwiększenie pierwotnej warstwy gąbczastej przynasad kości długich u zwierząt w okresie wzrostu, w niemal wszystkich badanych dawkach. Zjawisko to jest wynikiem farmakologicznego działania związku polegającego na zahamowaniu procesu resorpcji kości.

W badaniach długookresowych, z wielokrotnym podawaniem pozajelitowym u zwierząt, margines bezpieczeństwa w odniesieniu do wpływu na nerki był wąski. Jednakże skumulowane wyniki badania największych dawek nie powodujących działań niepożądanych (ang. No adverse event level - NOAEL) po podaniu jednorazowym (1,6 mg/kg mc.) i po podaniu wielokrotnym, w czasie do jednego miesiąca (0,06–0,6 mg/kg mc. na dobę), nie wykazywały działania na nerki po dawkach równych lub przekraczających największą proponowaną dawkę terapeutyczną u ludzi. W badaniach narażenia długotrwałego, po wielokrotnym podaniu dawek z zakresu górnej granicy normy dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi, kwas zoledronowy działał toksycznie na inne narządy, w tym na przewód pokarmowy, wątrobę, śledzionę i płuca, oraz w miejscu dożylnego podania.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Kwas zoledronowy podawany podskórnie szczurom w dawkach $\geq 0,2$ mg/kg, wykazywał działanie teratogenne. Chociaż nie obserwowano działania teratogennego lub toksycznego na płód u królików, jednak stwierdzano toksyczne działanie u matek. U szczurów, po podaniu najniższej badanej dawki (0,01 mg/kg mc.) obserwowano problemy podczas porodu (dystocję).

Genotoksyczność i rakotwórczość

Przeprowadzone badania genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały mutagennego ani rakotwórczego działania kwasu zoledronowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Sodu cytrynian dwuwodny (E 331)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, produkt leczniczy Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć w 0,9% m/v roztworze chlorku sodu lub 5% m/v roztworze glukozy.

Nie należy mieszać produktu leczniczego Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu, a należy go podawać jako pojedynczą dawkę dożylną przez oddzielny zestaw do infuzji.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu: Aby zachować czystość mikrobiologiczną, rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być podany natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi jednostka prowadząca leczenie, a roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C. Przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka plastikowa o pojemności 5 ml/20 mm wykonana z przezroczystego, bezbarwnego kopolimeru cykloolefiny z korkiem z gumy bromobutyłowej typu I i aluminiowym uszczelnieniem oraz wieczkiem z PP typu „flip-off, przezroczysta na zewnątrz i bez warstwy lakieru w środku lub z równoważnego materiału.

Lub

Fiolka szklana o pojemności 6 ml/20 mm wykonana z przezroczystego szkła typu I pokryta dwutlenkiem krzemu z korkiem z elastomeru bromobutyłowego pokrytego fluoropolimeru i aluminiowym wieczkiem typu „flip-off”.

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Dostępne wielkości opakowań:
1, 4 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem 5,0 ml koncentratu stanowiącego zawartość jednej fiołki lub odpowiednią ilość koncentratu pobraną z fiołki należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu niezawierającego jonów wapnia (0,9% m/v roztwór chlorku sodu lub 5% m/v roztwór glukozy).

Dodatkowe informacje dotyczące przygotowania produktu leczniczego Fayton, w tym wskazówki dotyczące przygotowania mniejszych dawek podano w punkcie 4.2.

Przygotowanie roztworu do infuzji musi się odbywać w warunkach aseptycznych. Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

Należy używać wyłącznie przejrzystego, bezbarwnego roztworu bez cząstek stałych i przebarwień.

Pracownicy służby zdrowia nie powinni wrzucać niewykorzystanych resztek produktu leczniczego Fayton do pojemników na odpadki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
City Tower, Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20638

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.10.2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.11.2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.04.2020