

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic acid Zentiva, 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 (bezwodnego) co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

Jeden ml koncentratu zawiera 0,8 mg kwasu zoledronowego (bezwodnego) co odpowiada 0,8529 mg kwasu zoledronowego jednowodnego (*Acidum zoledronicum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej fiołce (5 ml), tj. produkt właściwie nie zawiera sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór.
pH produktu nierozcieńczonego wynosi 6,0-6,6.

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 pacjentów dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem układu kostnego.

Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. TIH - tumour-induced hypercalcaemia) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem układu kostnego.

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami z przerzutami do układu kostnego 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.

Podjęcie decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do układu kostnego w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, należy uwzględnić, że początek działania produktu występuje po 2-3 miesiącach.

Leczenie TIH

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

Zastosowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Zentiva u pacjentów z TIH oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy 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 mikromol/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 mikromol/l lub 4,5 mg/dl (patrz punkt 4.4).

Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem układu kostnego:

Rozpoczynając terapię produktem leczniczym Zoledronic acid Zentiva u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do układu kostnego, 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 Zoledronic acid Zentiva nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość CLcr < 30 ml/min. W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Zoledronic acid Zentiva wyłączono z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 265 mikromol/l lub 3,0 mg/dl.

U pacjentów z przerzutami do układu kostnego 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 Zoledronic acid Zentiva (patrz także punkt 4.4):

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

* Dawki obliczono przyjmując, jako docelową wartość AUC 0,66 (mg•h/l) (CLcr=75 ml/min).

Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie samo AUC, jak u pacjentów z klirensiem kreatyniny 75 ml/min.

Po rozpoczęciu leczenia, przed podaniem każdej następnej dawki Zoledronic acid Zentiva należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy, a leczenie należy przerwać, jeśli czynność

nerek ulegnie pogorszeniu. W badaniach klinicznych pogorszenie czynności nerek definiowano następująco:

- Dla pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy (<1,4 mg/dl lub <124 mikromol/l), wzrost o 0,5 mg/dl lub 44 mikromol/l;
- Dla pacjentów z podwyższonym wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy (> 1,4mg/dl lub >124 mikromol/l), wzrost o 1,0 mg/dl lub 88 mikromol/l.

W badaniach klinicznych leczenie kwasem zoledronowym wznawiano tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej $\pm 10\%$ (patrz punkt 4.4).

Leczenie produktem Zoledronic acid Zentiva należy wznowić, podając taką samą dawkę, jaką podawano w chwili przerwania terapii.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu zoledronowego u dzieci w wieku 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 Zoledronic acid Zentiva 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 Zoledronic acid Zentiva (patrz punkt „Dawkowanie” powyżej i punkt 4.4).

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek kwasu zoledronowego

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.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Pobrana ilość koncentratu musi następnie być rozcieńczona w 100 ml jałowego roztworu 0,9% chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy. Dawka leku musi być podana w jednorazowej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 15 minut.

Nie wolno mieszać koncentratu produktu leczniczego Zoledronic acid Zentiva z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu i należy go podawać jako pojedynczą dawkę dożylną przez oddzielną linię infuzyjną.

Przed i po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Zentiva pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek z bisfosfonianów 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 Zoledronic acid Zentiva pacjenci muszą zostać zbadani, aby upewnić się, że są odpowiednio nawodnieni.

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Zentiva 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 należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek.

Pacjenci leczeni kwasem zoledronowym nie powinni jednocześnie otrzymywać jakichkolwiek innych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy lub inne bisfosfoniany, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

Stan pacjentów z T1H i objawami pogorszenia czynności nerek należy odpowiednio ocenić, decydując, czy oczekiwana korzyść wynikająca z podawania produktu leczniczego Zoledronic acid Zentiva przewyższa możliwe ryzyko.

Podjęciem decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do układu kostnego w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, należy pamiętać, że początek działania leczniczego występuje po 2–3 miesiącach.

Stosowanie kwasu zoledronowego związane jest z doniesieniami o występowaniu zaburzeń czynności nerek. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, wcześniej istniejące zaburzenie czynności nerek, podawanie kwasu zoledronowego i innych bisfosfonianów przez wiele cykli oraz stosowanie innych produktów o działaniu nefrotoksycznym. Podanie kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w czasie 15 minut zmniejsza ryzyko pogorszenia czynności nerek, chociaż jest ono nadal możliwe. U pacjentów, którzy przyjęli dawkę początkową lub pojedynczą 4 mg kwasu zoledronowego, zgłaszano pogorszenie czynności nerek, progresję do niewydolności nerek i dializy. U niektórych pacjentów otrzymujących długotrwale w zalecanych dawkach kwas zoledronowy, w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, może wystąpić także, chociaż rzadziej, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Przed podaniem każdej kolejnej dawki produktu leczniczego Zoledronic acid Zentiva należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy pacjenta. Rozpoczynając terapię u pacjentów z przerzutami do układu kostnego oraz łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek zaleca się podanie mniejszych dawek kwasu zoledronowego. U pacjentów z oznakami pogorszenia czynności nerek podczas leczenia, produkt leczniczy Zoledronic acid Zentiva należy odstawić. Terapia produktem leczniczym Zoledronic acid Zentiva powinna być wznowiona tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny w surowicy powróci do około 10% wartości wyjściowych. Leczenie kwasem zoledronowym 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 $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ dla pacjentów z T1H i $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ lub $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ odpowiednio dla pacjentów z nowotworami i przerzutami do układu kostnego) i tylko ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z

istniejącą ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), nie zaleca się stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Z uwagi na ograniczone dane kliniczne w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Martwica

Martwica kości szczęki

Występowanie martwicy kości szczęki (*ang. ONJ - Osteonecrosis of the jaw*) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zoledronic acid Zentiva zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia lub nowego kursu 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 bifosfonianami zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i odpowiedniego zachowawczego leczenia stomatologicznego oraz indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Dokonując oceny indywidualnego ryzyka wystąpienia ONJ należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

- siła działania bisfosfonianu (większe ryzyko występuje po podaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko występuje w przypadku podania pozajelitowego) i dawka skumulowana bifosfonianu;
- rozpoznanie nowotworu złośliwego, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia), palenie tytoniu;
- leczenie skojarzone: chemioterapia, inhibitory angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapia głowy i szyi, leczenie kortykosteroidami;
- choroby zębów w przeszłości, nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba 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 albo obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Zentiva. 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, przeprowadzenie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej może nasilić ten stan. W przypadku pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych nie istnieją dane, które potwierdziłyby, że przerwanie leczenia bisfosfonianem zmniejsza ryzyko wystąpienia 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 w innych miejscach

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego

zewnątrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Ponadto występowały sporadyczne doniesienia o martwicy kości w innych miejscach, w tym w okolicy biodra i kości udowej, zgłaszane głównie u dorosłych pacjentów z rakiem leczonych kwasem zoledronowym.

Ból mięśniowo-szkieletowy

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazało ciężki i czasami obezwładniający ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy. Jednakże takie doniesienia nie były częste.

Czas pojawienia się objawów może być różny, od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy te ustępują po zaprzestaniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórnym rozpoczęciu leczenia kwasem zoledronowym lub innym bisfosfonianem.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej podczas terapii bisfosfonianami, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie, skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej, od miejsca tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym 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 złamań z przeciążenia. Złamania są często obustronne, dlatego należy zbadać kość udową kończyny przeciwstronnej u pacjentów leczonych bisfosfonianami, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdego pacjenta zgłaszającego się z takimi objawami należy zbadać pod kątem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Hipokalcemia

U pacjentów leczonych kwasem zoledronowym zgłaszano występowanie hipokalcemii. U pacjentów z ciężką hipokalcemią zgłaszano występowanie wtórnych zaburzeń rytmu serca (arytmii) oraz neurologicznych zdarzeń niepożądanych (w tym drgawek, niedoczulicy i tężyczki). Zgłaszano przypadki ciężkiej hipokalcemii wymagające hospitalizacji. W niektórych przypadkach hipokalcemia może być zagrażająca życiu (patrz punkt 4.8). Zaleca się ostrożność podczas stosowania kwasu zoledronowego 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 kwasem zoledronowym należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i skorygować istniejącą hipokalcemię. Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią suplementację wapniem i witaminą D.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w fiolce (5 ml), tj. produkt właściwie nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych, równoczesne podanie kwasu zoledronowego z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi, diuretykami, antybiotykami i lekami przeciwbólowymi nie powodowało wystąpienia istotnych klinicznie interakcji. Kwas zoledronowy nie wiąże się istotnie z białkami osocza

i nie hamuje aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450 *in vitro* (patrz punkt 5.2), ale nie przeprowadzono oficjalnych badań klinicznych dotyczących interakcji.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania bisfosfonianów z antybiotykami z grupy aminoglikozydów, kalcytoniną lub pętłowymi lekami moczopędnymi, ponieważ łącznie mogą one wywoływać efekt addycyjny, powodujący utrzymywanie się mniejszego stężenia wapnia w surowicy przez okres dłuższy niż wymagany (patrz punkt 4.4).

Wskazana jest ostrożność w czasie równoczesnego stosowania kwasu zoledronowego z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi. Należy również zwrócić uwagę na możliwość powstania hipomagnezemia podczas leczenia.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko zaburzenia czynności nerek może zwiększać się wtedy, gdy kwas zoledronowy podaje się w skojarzeniu z talidomidem.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania kwasu zoledronowego z antyangiogennymi produktami leczniczymi, ponieważ obserwowano zwiększoną częstość występowania martwicy kości szczęki (ONJ) 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 nad wpływem kwasu zoledronowego na płodność zwierząt wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Zoledronic acid Zentiva nie należy stosować w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić unikanie zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas zoledronowy przenika do mleka ludzkiego. Produkt leczniczy Zoledronic acid Zentiva jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Kwas zoledronowy zbadano na szczurach w celu wykrycia możliwych działań niepożądanych na płodność rodziców i pokolenia F1. Obserwowano nasilenie działań farmakologicznych, uznanych za związane z hamującym wpływem związku na metabolizm wapnia w kościach, powodującym hipokalcemię okołoporodową, efekt wspólny dla grupy bisfosfonianów, trudny poród i wczesne zakończenie badania. Wyniki te wykluczyły ostateczne ustalenie wpływu kwasu zoledronowego na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i senność, mogą wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego stosując Zoledronic acid Zentiva należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego często zgłaszano występowanie reakcji ostrej fazy, z objawami takimi 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).

Do ważnych zidentyfikowanych działań niepożądanych kwasu zoledronowego stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach należą:
Zaburzenia czynności nerek, martwica kości szczęki, reakcja ostrej fazy, hipokalcemia, migotanie przedsionków, anafilaksja, choroba śródmiąższowa płuc.. Częstość występowania każdego z tych działań przedstawiono w Tabeli 1.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze. Zastosowano następującą konwencję: 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (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, zmniejszenie czucia, przeczulica, drżenie, senność
Bardzo rzadko:	Drgawki, niedoczulica i ciężyczka (wtórnie do hipokalcemii)
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	Zapalenie spojówek
Niezbyt często:	Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu
Rzadko:	Zapalenie błony naczyniowej oka
Bardzo rzadko:	Zapalenie nadtwardówki
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często:	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, niedociśnienie objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową
Rzadko:	Bradykardia, zaburzenia rytmu serca (wtórnie do hipokalcemii)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli
Rzadko:	Śródmiąższowa choroba płuc

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt
Niezbyt często:	Biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie 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 przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) i inne miejsca obejmujące kość udową i biodro
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 twarzy)
Niezbyt często:	Oslabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie), bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka
Rzadko:	Zapalenie stawów i obrzęk stawów jako objaw reakcji ostrej fazy
Badania diagnostyczne	
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

Stosowanie kwasu zoledronowego, było związane ze zgłoszeniami występowania zaburzeń czynności nerek. W zbiorczej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa z badań rejestracyjnych kwasu zoledronowego stosowanego w celu zapobiegania zdarzeniom związanym z układem kostnym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową obejmującą układ kostny, częstość występowania zaburzeń czynności nerek, zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z kwasem zoledronowym (działań niepożądanych) była następująca: szpiczak mnogi (3,2%), rak prostaty (3,1%), rak piersi (4,3%), guzy płuc i inne guzy lite (3,2%). Czynniki, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek są: odwodnienie, wcześniej istniejące zaburzenia czynności nerek, stosowanie kwasu zoledronowego lub innych bisfosfonianów w cyklach wielokrotnych, jak również jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych lub krótszego czasu infuzji niż obecnie zalecany. U pacjentów, którzy przyjęli początkową lub pojedynczą dawkę 4 mg kwasu zoledronowego, zgłaszano pogorszenie czynności nerek, progresję do niewydolności nerek i dializy (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Donoszono o przypadkach martwicy kości (szczęki i żuchwy), przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak kwas zoledronowy (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy i stwierdzono u nich oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku. Większość tych doniesień dotyczy pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego, po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych.

Migotanie przedsionków

W jednym, 3-letnim, randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym badaniu, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego w dawce 5 mg stosowanego raz na rok w porównaniu z placebo w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej (PMO- ang. postmenopausal osteoporosis), całkowita częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 2,5% (96 spośród 3862) i 1,9% (75 spośród 3852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy w dawce 5 mg i placebo. Częstość ciężkich działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków wyniosła 1,3% (51 spośród 3862) i 0,6% (22 spośród 3852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy w dawce 5 mg i placebo. Dysproporcji obserwowanej w tym badaniu nie stwierdzano w innych badaniach z kwasem zoledronowym, także w badaniach z kwasem zoledronowym w dawce 4 mg podawanym co 3-4 tygodnie pacjentom onkologicznym. Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków w tym jednym badaniu klinicznym nie jest znany.

Reakcja ostrej fazy

To działanie niepożądane obejmuje występowanie objawów takich jak gorączka, bóle mięśni, ból głowy, bóle kończyn, nudności, wymioty, biegunka, bóle stawów i zapalenie stawów z obrzękiem. Czas wystąpienia wynosi ≤ 3 dni po podaniu kwasu zoledronowego w infuzji, a reakcję tę określa się również terminem objawy „grypopodobne” lub „objawy po podaniu dawki”.

Nietypowe złamania kości udowej

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania (rzadko):

Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów).

Działania niepożądane związane z występowaniem hipokalcemii

Hipokalcemia jest ważnym czynnikiem ryzyka, identyfikowanym przy stosowaniu kwasu zoledronowego w zaakceptowanych wskazaniach. Na podstawie przeglądu zarówno badań klinicznych jak i zidentyfikowanych przypadków po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, istnieją wystarczające dane pozwalające stwierdzić związek pomiędzy leczeniem kwasem zoledronowym a zgłaszaniem przypadków hipokalcemii i wtórnym rozwinięciem zaburzeń rytmu serca. Ponadto istnieją dane pozwalające stwierdzić związek pomiędzy występowaniem hipokalcemii a występowaniem wtórnych zdarzeń neurologicznych, zgłoszenia obejmowały: drgawki, niedoczulicę oraz tężyczkę (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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z ostrym przedawkowaniem Zoledronic acid Zentiva jest ograniczone. Zgłaszano omyłkowe 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). W przypadku hipokalcemii należy podać glukonian wapnia w infuzji zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA08.

Kwas zoledronowy należy do klasy 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 hamowania 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 kilka właściwości przeciwnowotworowych, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do układu kostnego. 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 przeciwbólowe;

- *in vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne na komórki nowotworowe, synergistyczne działanie cytostatyczne z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne.

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

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, opóźniał medianę czasu do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o > 5 miesięcy i zmniejszał ilość przypadków w ciągu roku na jednego pacjenta - współczynnik powikłań kostnych (ang. SMR - skeletal morbidity rate). Analiza przypadków wielokrotnych wykazała zmniejszenie o 36% ryzyka wystąpienia SRE w grupie otrzymującej kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Pacjenci otrzymujący kwas zoledronowy w dawce 4 mg donosili o mniejszym wzroście bólu w porównaniu z otrzymującymi placebo. Różnica osiągnęła istotność statystyczną w 3, 9, 21 i 24 miesiącu. U mniejszej liczby pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg wystąpiły patologiczne złamania. Wyniki leczenia były słabiej wyrażone u pacjentów ze zmianami blastycznymi. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 2.

W drugim badaniu obejmującym guzy łone niż rak sutka lub prostaty, kwas zoledronowy w dawce 4 mg istotnie zmniejszał liczbę pacjentów z SRE, opóźniał medianę czasu do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o > 2 miesiące i zmniejszał współczynnik powikłań kostnych. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała 30,7% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE 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 gruczołu krokowego leczeni hormonalnie)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Radioterapia kości	
	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 każdego przypadku w czasie badania

NR Nie osiągnięto

NA Nie dotyczy

Tabela 3: Wyniki skuteczności (guzy łone niż rak sutka lub gruczołu krokowego)

	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 wystąpienia licznych przypadków** (%)	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 przypadku w czasie badania

NR Nie osiągnięto

NA Nie dotyczy

W trzecim randomizowanym badaniu w fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 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 wystąpiła co najmniej jedna zmiana kostna. Wyniki wskazują, że kwas zoledronowy w dawce 4 mg wykazywał skuteczność porównywalną z pamidronianem 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 wystąpienia licznych przypadków** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,030		NA		NA	

* Obejmuje złamania kręgow i inne

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

NR Nie osiągnięto

NA Nie dotyczy

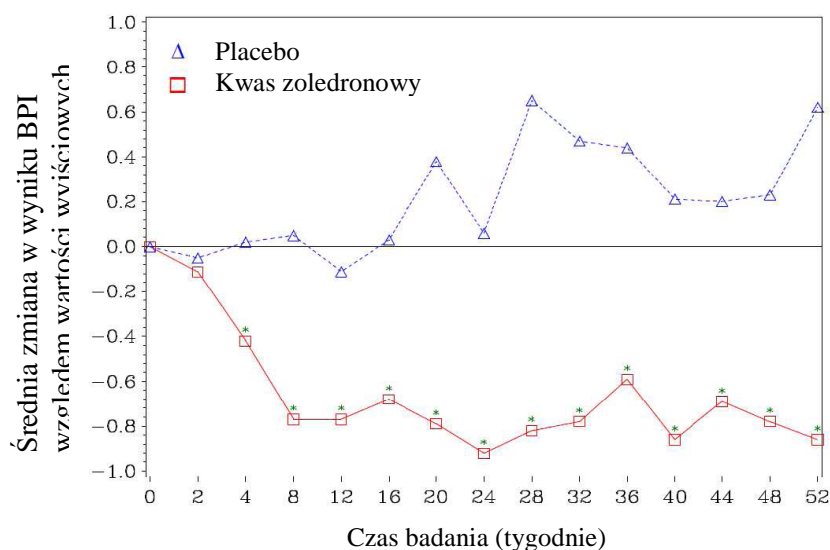
Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 228 pacjentek z udokumentowanymi przerzutami raka piersi do układu kostnego, w celu oceny wpływu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg na wskaźnik częstości występowania powikłań kostnych 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. Dokonano równomiernego przydziału pacjentek do grupy kwasu zoledronowego lub do grupy placebo.

Współczynnik SRE (liczba powikłań/osoborok) wyniósł 0,628 dla kwasu zoledronowego i 1,096 dla placebo. Odsetek pacjentek z co najmniej jednym powikłaniem kostnym (z wyjątkiem hiperkalcemii) wyniósł 29,8% w grupie kwasu zoledronowego i 49,6% w grupie placebo (p=0,003). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego SRE nie została osiągnięta pod koniec badania w ramieniu kwasu zoledronowego

i była istotnie wydłużona w porównaniu do placebo ($p=0,007$). W analizie wieloczynnikowej kwas zoledronowy w dawce 4 mg zmniejszył ryzyko SRE o 41% w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka = 0,59, $p=0,019$).

W grupie osób leczonych kwasem zoledronowym obserwowano statystycznie istotną poprawę w ocenie nasilenia bólu (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). Ocena bólu w grupie kwasu zoledronowego była stale poniżej wartości wyjściowych, a zmniejszeniu bólu towarzyszyła tendencja obniżenia zużycia leków przeciwbólowych.

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



Wyniki badań klinicznych w leczeniu TIH

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

W celu oceny działania kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w porównaniu z pamidronianem w dawce 90 mg, we wcześniej zaplanowanej analizie połączono wyniki dwóch, podstawowych, wielośrodkowych badań u pacjentów z TIH. Skorygowane stężenie wapnia w surowicy powracało szybciej do wartości prawidłowych w 4. dniu dla 8 mg kwasu zoledronowego i w 7. dniu dla 4 mg i 8 mg kwasu zoledronowego. 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 (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 nawrotu (ponowne zwiększenie skorygowanego względem albumin stężenia wapnia w surowicy $\geq 2,9$ mmol/l) wynosiła 30 do 40 dni w grupie pacjentów leczonych kwasem zoledronowym wobec 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 ponownemu leczeniu kwasem zoledronowym w dawce 8 mg poddano 69 pacjentów, u których doszło do nawrotu lub byli niewrażliwi na początkowe leczenie (kwas zoledronowy w dawce 4 mg, 8 mg lub pamidronian w dawce 90 mg) kwasu zoledronowego. Wskaźnik odpowiedzi u tych pacjentów wynosił ok. 52%. Ponieważ pacjenci otrzymywali przy ponownym podaniu kwasu zoledronowego tylko dawkę 8 mg, 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 wśród wszystkich trzech leczonych grup (kwas zoledronowy w dawce 4 mg i 8 mg oraz pamidronian w dawce 90 mg) był podobny względem rodzaju i ciężkości.

Dzieci i młodzież

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

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku 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 badaniu wynosił 12 miesięcy i był poprzedzony 4 do 9 tygodniowym okresem badań przesiewowych, podczas którego podawano witaminę D i wapń pierwiastkowy przez co najmniej 2 tygodnie. W badaniu klinicznym pacjentom w wieku od 1 do <3 lat podawano 0,025 mg kwasu zoledronowego na kg mc. (maksymalnie do 0,35 mg w pojedynczej dawce) 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 w pojedynczej dawce) 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 w badaniu rozszerzonym przez 12 miesięcy dzieciom, które ukończyły roczne 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 działania na BMD były podobne, ale badanie nie było wystarczająco dobrze zaprojektowane, aby wykazać nie mniejszą skuteczność 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, ale liczba złamań była porównywalna u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i pamidronianem: 43% (32/74) w stosunku do 41% (31/76). Interpretację ryzyka wystąpienia złamania utrudnia fakt, że u pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości złamania występują często, stanowiąc część procesu chorobowego.

Rodzaj działań niepożądanych obserwowany w tej grupie pacjentów był podobny do działań niepożądanych obserwowanych wcześniej u dorosłych z zaawansowanym nowotworem układu kostnego (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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Zaburzenia serca	
Często:	Tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Nieżyt błony śluzowej nosa i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Wymioty, nudności
Często:	Ból brzucha
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Bóle kończyn, bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Gorączka, zmęczenie
Często:	Reakcje ostrej fazy, ból
Badania diagnostyczne	
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 i młodzieży z ciężką wrodzoną łamliwością kości kwas zoledronowy wydawał się wiązać z wyraźniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji ostrej fazy, hipokalcemii i niewyjaśnionej tachykardii w porównaniu do pamidronianu, ale ta różnica zmniejszała się po podaniu kolejnych wlewów.

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego referencyjnego, zawierającego kwas zoledronowy 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 układu kostnego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Po rozpoczęciu infuzji kwasu zoledronowego, jego stężenie w osoczu gwałtownie zwiększa się, osiągając stężenie maksymalne pod koniec infuzji. Następnie obserwuje się szybkie zmniejszenie 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.

Eliminacja kwasu zoledronowego z organizmu po podaniu dożylnym jest procesem trójfazowym: szybkie, dwufazowe usuwanie leku z krążenia ogólnego z okresem półtrwania $t_{1/2\alpha}$ 0,24 i $t_{1/2\beta}$ 1,87 godziny, po którym następuje długa faza eliminacji z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji $t_{1/2\gamma}$ 146 godzin.

Nie stwierdzono kumulacji kwasu zoledronowego w osoczu po wielokrotnym podaniu co 28 dni. Kwas zoledronowy nie jest metabolizowany i wydalana się przez nerki w formie niezmienionej. W ciągu pierwszych 24 godzin, $39 \pm 16\%$ podanej dawki leku pojawia się w moczu, podczas gdy pozostała część wiąże się przede wszystkim z tkanką kostną. Z kości lek 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 w układzie stężenia w osoczu względem czasu.

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

Brak jest danych farmakokinetycznych dla 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 < 3% podanej dawki leku wydalano się 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 grupy 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 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 po podaniu wielokrotnym

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./dobę oraz dożylnie psom w dawce 0,005 mg/kg mc. co 2–3 dni, do 52 tygodni, było również dobrze tolerowane.

Najczęściej obserwowanym działaniem po podaniu wielokrotnym było zwiększenie pierwotnej warstwy gąbczastej przy nasadach 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 poziomu dawek niepowodujących działań niepożądanych (ang. 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./dobę), nie wskazywały działania na nerki przy dawkach równych lub przekraczających największą proponowaną dawkę terapeutyczną u ludzi. W badaniach podania wielokrotnego w dawkach z przedziału największej proponowanej dawki terapeutycznej dla 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 mc., wykazywał działanie teratogenne. Chociaż nie obserwowano działania teratogennego lub toksycznego na płód u królików, stwierdzano toksyczne działanie u matek. U szczurów, po podaniu najniższej badanej dawki (0,01 mg/kg mc.) obserwowano dystocję.

Mutagenność i rakotwórczość

Przeprowadzone testy na mutagenność i rakotwórczość nie wykazały mutagennego ani rakotwórczego działania kwasu zoledronowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Sodu cytrynian dwuwodny

Sodu wodorotlenek (10 % roztwór) do dostosowania pH

Kwas solny (10 % roztwór) do dostosowania pH

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, produkt leczniczy Zoledronic acid Zentiva koncentrat, należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy.

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z roztworami do infuzji zawierającymi zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu i należy go podawać jako osobny roztwór dożylny, przez oddzielną linię infuzyjną.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rozcieńczeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór do infuzji należy natychmiast użyć po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania, które nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, przed zastosowaniem. Przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka: fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem, z aluminiowym uszczelnieniem z zamknięciem typu flipp-off, w tekturowym pudełku.

Zoledronic acid Zentiva, 4 mg/5ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 4, 5 lub 10 fiolek po 5 ml.

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 z jednej fiołki lub wymagana ilość koncentratu pobrana z fiołki musi być rozcieńczona w 100 ml roztworu nie zawierającego jonów wapnia (0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy). Ochłodzony roztwór, przed podaniem, musi być doprowadzony do temperatury pokojowej.

Dodatkowe informacje dotyczące postępowania z kwasem zoledronowym, w tym wskazówki dotyczące przygotowania zmniejszonych dawek podano w punkcie 4.2.

Podczas przygotowywania infuzji trzeba przestrzegać zasad aseptyki. Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy używać wyłącznie roztworów nie zawierających cząstek i przebarwień.

Zaleca się pracownikom służby zdrowia nie wrzucanie niewykorzystanego kwasu zoledronowego do kanalizacji.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20932

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.02.2013

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

03/2018