

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic acid Mylan, 4 mg/100 ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka ze 100 ml roztworu zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,26 mg jednowodnego kwasu zoledronowego. Jeden mililitr roztworu zawiera 0,04 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda fiolka zawiera 6,4 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przejrzysty i bezbarwny roztwór

pH: 5,5-7,0

Osmolarność: 0,27-0,33 Osmol/kg

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 Zoledronic acid Mylan może być przepisywany i podawany pacjentom wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów. Pacjenci, którym podano produkt leczniczy Zoledronic acid Mylan 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 zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem 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.

Podejmując 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 $3,0$ mmol/l) to jednorazowa dawka 4 mg kwasu zoledronowego.

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

Zastosowanie kwasu zoledronowego u pacjentów z TIH oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek można rozważyć wyłącznie po dokonaniu oceny ryzyka względem korzyści z leczenia. W badaniach klinicznych wyłączone 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 terapię kwasem zoledronowym 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. Kwas zoledronowy 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 kwasem zoledronowym wyłączone z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy było większe niż 265 $\mu\text{mol/l}$ lub $3,0$ mg/dl.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (definiowaną jako CLCr > 60 ml / min), kwas zoledronowy $4\text{mg}/100\text{ml}$ roztwór do infuzji, można podawać bezpośrednio bez jakiegokolwiek dalszego przygotowania. 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 następującą redukcję dawkowania kwasu zoledronowego (patrz także punkt 4.4):

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

* Dawki obliczono 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 leczenia, przed podaniem każdej następnej dawki kwasu zoledronowego, należy oznaczać 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 $\pm 10\%$ (patrz punkt 4.4). Leczenie kwasem zoledronowym 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

Wyłącznie do podania dożylnego.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Mylan 4 mg/100 ml roztwór do infuzji należy podawać w pojedynczej infuzji dożylną trwającej przynajmniej 15 minut.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, definiowaną jako $CL_{Cr} > 60$ ml / min, nie należy rozcieńczać kwasu zoledronowego 4 mg/100 ml roztwór do infuzji.

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek kwasu zoledronowego (patrz punkt "Dawkowanie" powyżej i punkt 4.4).

W celu przygotowania zmniejszonej dawki dla pacjentów z wyjściowym $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, patrz Tabela 1 poniżej. Należy usunąć wskazaną objętość roztworu kwasu zoledronowego z fiolki i zastąpić taką samą objętością jałowego chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do iniekcji lub 5% roztworem glukozy do iniekcji.

Tabela 1: Przygotowanie zmniejszonej dawki kwasu zoledronowego 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

Wyjściowy klirens kreatyniny(ml/min)	Objętość (ml) do usunięcia roztworu do infuzji kwasu zoledronowego	Objętość (ml) do uzupełnienia jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml lub 5% roztworu glukozy do iniekcji	Dostosowana dawka (mg kwasu zoledronowego w 100 ml roztworu)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Nie należy mieszać produktu leczniczego Zoledronic acid Mylan 4 mg/100 ml roztwór do infuzji z innymi roztworami do infuzji i należy go podawać jako pojedynczy roztwór dożylny, w osobnej linii infuzyjnej.

Należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjentów przed i po podaniu kwasu zoledronowego.

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

Pacjenci muszą zostać zbadani przed podaniem kwasu zoledronowego, aby upewnić się, że są odpowiednio nawodnieni.

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia.

Po rozpoczęciu leczenia kwasem zoledronowym 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 zazwyczaj w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek, dlatego u takich pacjentów należy rozważyć, czy nie

monitorować dokładnie czynności nerek.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Mylan zawiera taką samą substancję czynną jaka znajduje się w innych produktach leczniczych zawierających kwas zoledronowy w stężeniu 5 mg/100 ml, które są stosowane w leczeniu osteoporozy oraz choroby Pageta. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic acid Mylan nie powinni jednocześnie otrzymywać innych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy w dawce 5 mg/100 ml 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 kwasu zoledronowego przewyższa możliwe ryzyko.

Podejmując 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. 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 kwasu zoledronowego należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Rozpoczynając terapię u pacjentów z przerzutami do kości oraz lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się podanie mniejszych dawek kwasu zoledronowego. U pacjentów z oznakami pogorszenia czynności nerek podczas leczenia należy odstawić kwas zoledronowy. Terapię powinno się wznowić jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy powróci do wartości wyjściowych z 10% odchyleniem. Leczenie kwasem zoledronowym należy wznowić podając taką samą dawkę, jaką stosowano przed przerwaniem leczenia.

Ze względu na możliwy 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 kwasu zoledronowego 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 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 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.

Przy ocenie ryzyka rozwoju martwicy kości szczęki należy wziąć pod uwagę następujące czynniki ryzyka:

- siłę działania bisfosfonianu (większe ryzyko dla związków o bardzo silnym działaniu), drogi podania (większe ryzyko dla podania pozajelitowego) oraz łączną dawkę bisfosfonianów
- rozpoznanie raka, 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, choroby 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 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, przeprowadzenie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej może nasilić ten stan. Brak danych, które potwierdziłyby, że przerwanie leczenia bisfosfonianem zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki, u pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych. Lekarz prowadzący na podstawie oceny klinicznej powinien określić plan postępowania z każdym pacjentem, opierając się o indywidualną ocenę stosunku korzyści/ryzyka.

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 przewodu słuchowego zewnętrznego

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) czynniki ryzyka miejscowe, 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 zakażenia ucha.

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 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 niecałkowitego złamania kości udowej.

Hipokalcemia

U pacjentów leczonych kwasem zoledronowym zgłaszano występowanie hipokalcemii. Wtórnie do przypadków ciężkiej hipokalcemii zgłaszano występowanie arytmii serca i neurologicznych zdarzeń 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 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.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Mylan zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej infuzji, co oznacza, że produkt leczniczy praktycznie nie zawiera sodu.

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 one wywoływać efekt addycyjny, w wyniku czego mniejsze 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 kwasem zoledronowym należy również zachować ostrożność ze względu na możliwość powstania hipomagnezemii.

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

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwasu zoledronowego z lekami antyangiogennymi, ponieważ obserwowano zwiększenie częstości występowania martwicy kości szczęki u pacjentów leczonych jednocześnie z tymi lekami.

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. Nie należy stosować kwasu zoledronowego w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić unikanie zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany do mleka ludzkiego. Kwas zoledronowy jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Kwas zoledronowy badano na szczurach w poszukiwaniu możliwych działań niepożądanych na płodność rodziców i pokolenia F1. Obserwowano nasilenie działań farmakologicznych kwasu zoledronowego, co przypisywano hamującemu wpływowi na metabolizm wapnia w kościach, powodującemu hipokalcemię okołoporodową, skutek grupy bisfosfonianów, trudne porody i wcześniejsze zakończenie badania. Wyniki te wykluczyły możliwość definitywnego określenia 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 wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, dlatego stosując kwas zoledronowy 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 takimi objawami jak ból kości, gorączka, uczucie zmęczenia, bóle stawów, bóle mięśni, dreszcze i zapalenie stawów z towarzyszącym obrzękiem stawów; objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Do ważnych znanych 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 znanych działań przedstawiono w Tabeli 2.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 2, zebrano w badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu kwasu zoledronowego do obrotu, stosowanego głównie długookresowo w dawce 4 mg:

Tabela 2

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 ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:	Niedokrwistość
Niezbyt często:	Trombocytopenia, leukopenia
Rzadko:	Pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często:	Reakcja nadwrażliwości
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Rzadko:	Splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność
Bardzo rzadko:	Drgawki, niedoczulica i tężyczka (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 śródmiąższowa 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 przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)

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 nagłe zaczerwienienie twarzy)
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

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 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 zaburzeń czynności nerek (działań niepożądanych) podejrzewanych o związek z kwasem zoledronowym była następująca: szpiczak mnogi (3,2%), rak gruczołu krokowego (3,1%), rak piersi (4,3%), rak płuc i inne guzy lite (3,2%). Do czynników mogących zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą odwodnienie, zaburzenia czynności nerek występujące przed rozpoczęciem leczenia, wielokrotne cykle leczenia kwasem zoledronowym lub innymi bisfosfonianami, jak również jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych 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 i konieczność przeprowadzenia dializ (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki, 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 objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenie szpiku. Większość tych doniesień dotyczy pacjentów z rozpoznaniem raka, po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych.

Migotanie przedsionków

W jednym randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym badaniu trwającym 3 lata, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego w dawce 5 mg podawanego raz na rok i porównaniu go z placebo w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej (PMO). Całkowita częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 2,5% (96 spośród 3 862) i 1,9% (75 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio 5 mg kwasu zoledronowego 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 5 mg kwasu zoledronowego 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. Czas wystąpienia 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 produktu do obrotu zgłaszano następujące działania (rzadko): nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do grupy bisfosfonianów).

Działania niepożądane związane hipokalcemią

Hipokalcemia jest ważnym czynnikiem ryzyka związanym ze stosowaniem kwasu zoledronowego w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd przypadków zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu dostarczył wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem kwasem zoledronowym, zgłaszanymi zdarzeniami hipokalcemii a wtórnym rozwojem zaburzeń rytmu serca. Ponadto, zebrano dowody na istnienie związku między hipokalcemią a wtórnymi zdarzeniami neurologicznymi zgłaszanymi w tych przypadkach, w tym drgawkami, niedoczulicą i ciężką (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 niezamierzone 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, zależnie od wskazań klinicznych.

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 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 przeciwanგიogeniczne i działanie przeciwbólowe,
- *in vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne 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 3.

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 4.

Tabela 3: Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem prostaty 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 do wystąpienia każdego powikłania w czasie badania
 NR nie osiągnięto
 NA nie dotyczy

Tabela 4: Wyniki skuteczności (guzy lite inne niż rak sutka lub prostaty)

	<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	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 (Skeletal Morbidity Rate)	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	

* W tym złamanie 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 5.

Tabela 5: Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem sutka i szpiczakiem mnogim)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia kości</u>	
	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 (Skeletal Morbidity Rate)	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 kręgow i inne

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

NR nie osiągnięto

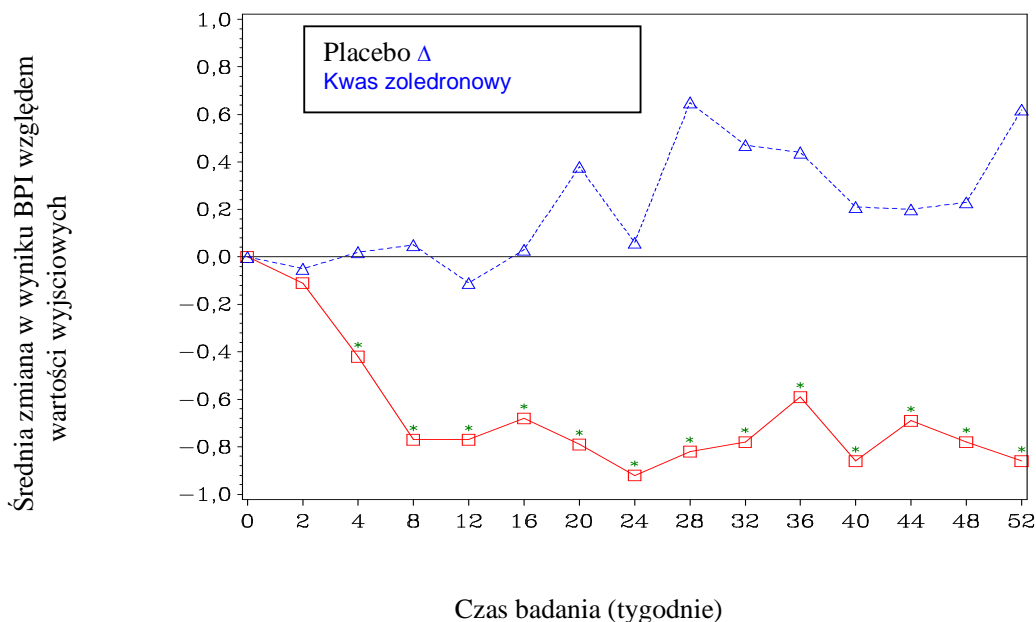
NA nie dotyczy

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 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. Dokonano równomiernego przydziału pacjentek do grupy kwasu zoledronowego 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 początkowych. 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 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 przybliżeniu w zakresie 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, wielośrodkowych 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 i w dawce 8 mg i w 7. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawkach 4 mg i 8 mg. Obserwowano następujący odsetek odpowiedzi:

Tabela 6: 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 do 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 obserwowano statystycznie istotnej różnicy między dwiema 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 ok. 52%. Wyżej wymienieni pacjenci otrzymywali przy ponownym podaniu kwasu zoledronowego tylko dawkę 8 mg, dlatego brak 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 w odniesieniu do rodzaju i ciężkości działań niepożądanych.

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.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego (BMD) po 12 miesiącach leczenia. Szacunkowe wyniki badania nad 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, 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 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 7 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 ($< 1/10.000$),

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7: 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 nosa i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Wymioty, nudności
Często:	Ból brzucha
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Gorączka, zmęczenie
Często:	Reakcje ostrej fazy, ból
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Hipokalcemia
Często:	Hipofosfatemia

¹Działania 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 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 uchyliła 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 kości (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

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.

Eliminacja 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 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/godz. 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 stężenie 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 mniej niż 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 klirensiem 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 klirensiem 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 klirensiem 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 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

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, 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 niepowodujących 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./dobę), nie wskazywały na działanie na nerki przy dawkach równych lub większych niż największa proponowana dawka terapeutyczna u ludzi. W badaniach narażenia długotrwałego 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 teratogenne 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 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 (E 421)
Sodu cytrynian (E 331)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z żadnymi roztworami zawierającymi wapń i nie mieszać ani podawać go dożylnie z innymi produktami leczniczymi w tej samej linii infuzyjnej.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:

2 lata

Po pierwszym otwarciu lub po przygotowaniu zmniejszonych dawek kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.2):

Chemiczna i fizyczna trwałość produktu leczniczego jest wykazana przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C i temperaturze 25°C

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C. Jeżeli roztwór leku przechowywany jest w lodówce, przed podaniem powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, powlekanego lub niepowlekanego dwutlenkiem krzemu, zawierająca 100 ml roztworu, z korkiem z gumy bromobutyłowej typu I, uszczelniona aluminiowo-polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Zoledronic acid Mylan, 4 mg/100 ml, roztwór do infuzji dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 4, 5 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

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

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

Należy używać wyłącznie przezroczystych roztworów, bez wytrąconych cząstek i zabarwienia.

Zaleca się pracownikom służby zdrowia niewrzucanie niewykorzystanych resztek 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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21927

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 czerwca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2017