

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic acid Baxter, 4 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 0,8 mg kwasu zoledronowego odpowiadające 0,8523 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny i bezbarwny roztwór.

pH: 5,7-6,7

Osmolarność: 240-340 mosmol/l

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. TIH tumour-induced hypercalcaemia) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zoledronic acid Baxter może być przepisywany i podawany pacjentom wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter powinni otrzymać "Ulotkę dla pacjenta" oraz "Informacyjną kartę pacjenta".

Dawkowanie

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

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

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

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

Podejmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym należy uwzględnić, że początek działania produktu leczniczego 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 ≥ 12 mg/dl lub 3 mmol/l) to jednorazowa dawka 4 mg kwasu zoledronowego.

Zaburzenia czynności nerek

TIH:

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

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

Rozpoczynając terapię produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do kości, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny (Cl_{cr}). Klirens kreatyniny oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcroft-Gaulta. Produkt leczniczy Zoledronic acid Baxter nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30$ ml/min. W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter wyłączono z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 265 $\mu\text{mol/l}$ lub 3,0 mg/dl.

U pacjentów z przerzutami do kości i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, definiowanymi w tej populacji na podstawie wartości $\text{Cl}_{\text{cr}} 30\text{--}60$ ml/min, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter (patrz także punkt 4.4):

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

* Dawki obliczono przyjmując, że docelowe wartości AUC wynoszą 0,66 (mg•h/l) ($\text{C}_{\text{cr}}=75$ ml/min). Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u pacjentów z klirensiem kreatyniny 75 ml/min.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter, przed podaniem każdej następnej dawki

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:

- W przypadku pacjentów z prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia (<1,4 mg/dl lub <124 µmol/l), wzrost o 0,5 mg/dl lub 44 µmol/l;
- W przypadku pacjentów z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia (> 1,4mg/dl lub >124 µmol/l), wzrost o 1,0 mg/dl lub 88 µmol/l.

W badaniach klinicznych wznawiano podawanie produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej $\pm 10\%$ (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter należy wznowić, podając taką samą dawkę, jaką podawano przed przerwaniem terapii.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Baxter 4 mg – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w dalszej kolejności rozcieńczany w 100 ml (patrz punkt 6.6), należy podawać w pojedynczym wlewie kroplowym dożylnym trwającym co najmniej 15 minut.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek Zoledronic acid Baxter (patrz punkt „Dawkowanie” powyżej i punkt 4.4).

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter

Pobrać odpowiednią objętość koncentratu, zgodnie z ustalonym dawkowaniem:

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

Instrukcje dotyczące rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Pobrany koncentrat należy następnie rozcieńczyć w 100 ml jałowego roztworu 0,9% m/V NaCl lub w 5% m/V roztworze glukozy. Dawka leku musi być podana w jednorazowym wlewie kroplowym dożylnym trwającym co najmniej 15 minut.

Nie wolno mieszać koncentratu produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter 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 Baxter pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Przed podaniem produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter 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 Baxter należy dokładnie monitorować badane standardowo w hiperkalcemii parametry metaboliczne, takie jak: stężenie wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy. W przypadku wystąpienia hipokalcemii, hipofosfatemii lub hipomagnezemii, może być konieczne wprowadzenie krótkotrwałej terapii uzupełniającej. Pacjenci z nieleczoną hiperkalcemią mają z reguły w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek, dlatego u takich pacjentów należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkt leczniczy Zoledronic acid zawiera taką samą substancję czynną, jaka znajduje się w produkcie leczniczym o nazwie Aclasa (kwas zoledronowy). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter nie powinni jednocześnie otrzymywać takich produktów leczniczych ani innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

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

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

Stosowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter związane jest z doniesieniami o występowaniu zaburzeń czynności nerek. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenie czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, podawanie wielu cykli produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter i innych bisfosfonianów oraz zastosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki. Ryzyko pogorszenia czynności nerek zdarza się rzadziej, chociaż może wystąpić po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter w dawce 4 mg w czasie 15 minut. Donoszono o pogorszeniu czynności nerek do niewydolności nerek i konieczności przeprowadzenia dializ u pacjentów po dawce początkowej lub pojedynczej 4 mg produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter. Także, chociaż rzadziej, u niektórych pacjentów otrzymujących długotrwale produkt leczniczy Zoledronic acid Baxter w zalecanych dawkach, w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, może wystąpić zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

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

Ze względu na potencjalny wpływ kwasu zoledronowego, na czynność nerek, brak szczegółowych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania u pacjentów z istniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w badaniach klinicznych określoną jako stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ lub

$\geq 4,5$ mg/dl dla pacjentów z TIH i ≥ 265 $\mu\text{mol/l}$ lub $\geq 3,0$ mg/dl dla pacjentów z rakiem i przerzutami do kości) oraz tylko ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z istniejącą ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Niewydolność wątroby

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

Martwica kości

Martwica kości szczęki

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zoledronic acid Baxter donoszono niezbyt często w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu o występowaniu martwicy kości szczęki (ONJ).

W przypadku pacjentów z niewyleczonymi uszkodzeniami tkanki miękkiej w jamie ustnej, z wyjątkiem sytuacji wymagających podjęcia natychmiastowego leczenia, rozpoczęcie leczenia lub nowy cykl leczenia należy opóźnić. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami jest zalecane wykonanie badania stomatologicznego z zastosowaniem odpowiednich zabiegów z zakresu stomatologii zachowawczej, a także indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Dokonując indywidualnej oceny 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 bisfosfonianu,
- rozpoznanie raka, choroby towarzyszące (niedokrwistość, koagulopatie, zakażenie), palenie tytoniu
- równocześnie prowadzone leczenie: chemioterapia, radioterapia szyi i głowy, leczenie kortykosteroidami,
- choroby zębów w wywiadzie, nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcja zęba) i źle dopasowane protezy zębowe.

Podczas leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter wszyscy pacjenci powinni być zachęceni do utrzymywania należytej higieny jamy ustnej, przejść rutynowe przeglądy stomatologiczne i natychmiast zgłaszać wszelkie objawy chorobowe w obrębie jamy ustnej, takie jak ruchomość zębów, ból, obrzęk, nieogojenie się ran lub wysięki.

W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne mogą być przeprowadzane wyłącznie po dokładnym rozważeniu okoliczności i unikane w bezpośrednim sąsiedztwie miejsca podawania kwasu zoledronowego. Jeśli podczas terapii bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki, przeprowadzenie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej może przyczynić się do nasilenia tego stanu. W przypadku pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych nie istnieją dane, które potwierdziłyby, że przerwanie leczenia bisfosfonianem zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.

Plan leczenia pacjentów, u których rozwinie się martwica kości szczęki powinien być ustalany w ścisłej współpracy lekarza prowadzącego ze stomatologiem lub chirurgiem szczękowym, mającym doświadczenie w leczeniu martwicy kości szczęki. Należy rozważyć tymczasową przerwę w leczeniu kwasem zoledronowym do momentu stabilizacji powstałego stanu, gdy czynniki ryzyka zostaną w miarę możliwości ograniczone.

Martwica kości w innych okolicach anatomicznych

Podczas leczenia bisfosfonianami zgłaszano martwicę zewnętrznego kanału słuchowego, głównie w

połączeniu z długotrwałą terapią. Możliwe czynniki ryzyka wystąpienia martwicy kości w zewnętrznym kanale słuchowym obejmują stosowanie sterydów oraz chemioterapię jak również lokalne czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia martwicy kości w zewnętrznym kanale słuchowym u pacjentów otrzymujących bisfosfoniany i u których występują objawy ze strony uszu, w tym chroniczne infekcje ucha.

Dodatkowo odnotowano sporadyczne doniesienia o martwicy kości w innych okolicach anatomicznych, w tym na kości biodrowej i udowej, zgłaszanych głównie u pacjentów dorosłych z rakiem, leczonych kwasem zoledronowym.

Ból mięśniowo-szkieletowy

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazało ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter. Jednakże doniesienia takie 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 zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórным rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter lub innym bisfosfonianem.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób poddawanych 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 zlokalizowanego 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 często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. 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 każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Hipokalcemia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter 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 produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipokalcemię, ponieważ mogą one mieć synergiczne działanie skutkujące ciężką hipokalcemią (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i skorygować istniejącą hipokalcemię. Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią suplementację wapniem i witaminą D.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Zoledronic acid Baxter, podawany był równocześnie z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi, diuretykami, antybiotykami i lekami

przeciwbólowymi, nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji. Kwas zoledronowy nie wykazuje istotnych zdolności do wiązania się z białkami osocza i nie hamuje aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450 *in vitro* (patrz punkt 5.2), lecz nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania bisfosfonianów z antybiotykami z grupy aminoglikozydów, kalcytoniną lub diuretykami pętlowymi, ponieważ łącznie mogą one wywoływać efekt addycyjny, w wyniku czego mniejsze stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się przez okres dłuższy niż spodziewany (patrz punkt 4.4).

Wskazana jest ostrożność w czasie równoczesnego stosowania produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi. Należy również zwrócić uwagę na możliwość powstania hipomagnezemia podczas leczenia.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko pogorszenia czynności nerek może zwiększać się wtedy, gdy produkt leczniczy Zoledronic acid Baxter podaje się w skojarzeniu z talidomidem.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter z produktami antyangiogennymi, ponieważ obserwowano zwiększenie częstości występowania osteonekrozy kości szczęki u pacjentów leczonych jednocześnie takimi lekami.

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 Baxter 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 kobiet karmiących piersią. Produkt leczniczy Zoledronic acid Baxter 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 pokolenia rodzicielskiego i pierwszego pokolenia potomnego. Obserwowano nasilenie farmakologicznych działań 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 u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Objawy niepożądane, takie jak zawroty głowy i senność mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego stosując produkt leczniczy Zoledronic acid Baxter, 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 obrzękiem; objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Do ważnych zidentyfikowanych działań niepożądanych produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter, 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 do obrotu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg, głównie stosowanego długookresowo.

Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze. Zastosowano następującą skalę: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), 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:	lęk, zaburzenia snu
rzadko:	Splątanie
<i>zaburzenia układu nerwowego</i>	
często:	ból głowy
niezbyt często:	zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność
bardzo rzadko:	drgawki, niedoczulica i tężyczka (wtórne 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, migotanie przedsionków, niedociśnienie skutkujące omdleniem lub zapaścią sercową
rzadko:	bradykardia, arytmia serca (wtórna do hipokalcemii)
<i>zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często:	duszność, kaszel, skurcz oskrzeli
rzadko:	choroba śródmiąższowa płuc

<i>zaburzenia żołądka i jelit</i>	
często:	nudności, wymioty, zmniejszony apetyt
niezbyt często:	biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej
<i>zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
niezbyt często:	świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość
<i>zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
często:	bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból
niezbyt często:	skurcze mięśni, osteonekroza kości szczęki
bardzo rzadko:	martwica kości zewnętrznego kanału słuchowego (działanie niepożądane klasy bifosfonianów), a także w innych okolicach anatomicznych, w tym kości biodrowej i udowej.
<i>zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
często:	zaburzenie czynności nerek
niezbyt często:	ostra niewydolność nerek, krwiomocz, białkomocz
rzadko	nabyty zespół Fanconiego
<i>zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często:	gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie)
niezbyt często:	osłabienie, 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
<i>badania diagnostyczne</i>	
bardzo często:	Hipofosfatemia
często:	zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia
niezbyt często:	hipomagnezemia, hipokaliemia
rzadko:	hiperkaliemia, hipernatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie kwasu zoledronowego, było związane ze zgłoszeniami występowania zaburzeń czynności nerek. W zbiorczej analizie danych bezpieczeństwa z badań rejestracyjnych produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter, dotyczących zapobiegania zdarzeniom związanym z układem kostnym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową obejmującą kości, częstość występowania zaburzeń czynności nerek, zdarzeń podejrzewanych o związek z produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter (działań niepożądanych) była następująca: szpiczak mnogi (3,2%), rak prostaty (3,1%), rak piersi (4,3%), guzy płuc i inne guzy lite (3,2%). Do czynników mogących zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należy odwodnienie, współistniejące zaburzenia czynności nerek, wielokrotne cykle leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter 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 lub do dializowania (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Donoszono o przypadkach martwicy (obejmującej głównie kość szczękową i zuchwę), przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak Zoledronic acid Baxter (patrz punkt 4.4). U wielu z tych pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego

zakażenia, w tym zapalenia szpiku i 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 porównywano go z placebo w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej (PMO). Całkowita częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 2,5% (96 spośród 3862) i 1,9% (75 spośród 3852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy 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 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 polega na występowaniu zespołu objawów, takich jak gorączka, bóle mięśni, ból głowy, bóle kończyn, nudności, wymioty, biegunka, bóle stawów i zapalenie stawów z późniejszym obrzękiem. Czas wystąpienia reakcji ostrej fazy wynosi do 3 dni po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter we wlewie kroplowym, 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 leku związane z hipokalcemią

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +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 we wlewie kroplowym, 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 zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej.

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

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

Wyniki badań klinicznych w zapobieganiu powikłaniom kostnym (SRE) 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. SRE - skeletal related event) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. 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. SMR - skeletal morbidity rate). Analiza przypadków wielokrotnych wykazała zmniejszenie o 36% ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Pacjenci otrzymujący kwas zoledronowy w dawce 4 mg donosili o mniejszym narastaniu 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 z uszkodzeniami blastycznymi. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 2.

W drugim badaniu obejmującym guzy lite inne niż rak piersi lub gruczołu krokowego, 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 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 kości*		Radioterapia kości	
	kwask zoledronowy4 mg	placebo	kwask zoledronowy4 mg	placebo	kwask zoledronowy4 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	nu.	nu.	nu.	640
Wartość p	0,009		0,020		0,055	
Współczynnik zachorowalności na choroby układu kostnego	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	-	nd.	nd.	nd.	nd.
Wartość p	0,002		nd.		nd.	

* Obejmuje złamania kręgow i inne

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

nu. - nie uzyskano

nd. - nie dotyczy

Tabela 3: Wyniki skuteczności (guzy lite inne niż rak piersi lub gruczołu krokowego)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania kości*		Radioterapia kości	
	kwask zoledronowy4 mg	placebo	kwask zoledronowy4 mg	placebo	kwask zoledronowy4 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	nu.	nu.	424	307
Wartość p	0,009		0,020		0,079	
Współczynnik zachorowalności na choroby układu kostnego	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	-	nd.	nd.	nd.	nd.
Wartość p	0,003		nd.		nd.	

* Obejmuje złamania kręgow i inne

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

nu. - nie uzyskano

nd. - nie dotyczy

W trzecim, randomizowanym badaniu III fazy, 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 piersi, u których wystąpiło co najmniej jedno uszkodzenie kości. 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 piersi i szpiczakiem mnogim)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania kości*		Radioterapia kości	
	kwask zoledronowy 4 mg	pamidronian 90 mg	kwask zoledronowy 4 mg	pamidronian 90 mg	kwask zoledronowy 4 mg	pamidronian 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	nu.	714	nu.	nu.
Wartość p	0,151		0,672		0,026	
Współczynnik zachorowalności i na choroby układu kostnego	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	-	nd.	nd.	nd.	nd.
Wartość p	0,030		nd.		nd.	

* Obejmuje złamania kręgow i inne

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

nu. - nie uzyskano

nd. - nie dotyczy

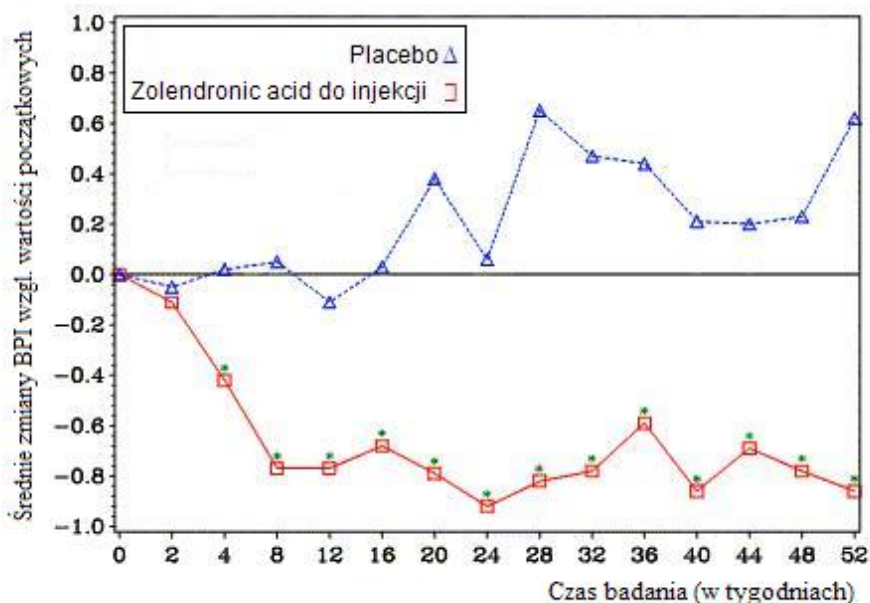
Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 228 pacjentek z udokumentowanymi przerzutami raka piersi do kości, w celu oceny wpływu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg na wskaźnik częstości występowania powikłań kostnych, obliczanych jako całkowita liczba powikłań kostnych (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 występowania powikłań kostnych (liczba powikłań/osoborok) wyniosła 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 powikłania kostnego 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 zmniejszał ryzyko powikłań kostnych 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 leków przeciwbólowych.

Rycina 1. Średnie zmiany 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 zmniejszenie 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). Stężenie wapnia w surowicy powracało szybciej do wartości prawidłowych w 4 dniu leczenia kwasem zoledronowym podawanym w dawce 8 mg i w 7 dniu leczenia kwasem zoledronowym podawanym w dawkach 4 mg i 8 mg. Obserwowano następujący odsetek odpowiedzi:

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

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

Mediana czasu potrzebnego do uzyskania prawidłowego stężenia wapnia w surowicy (normokalcemii) wynosiła 4 dni. Mediana czasu do ponownego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami ($\geq 2,9$ mmol/l) wynosiła 30 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 było statystycznie istotnej różnicy między

dwoma dawkami kwasu zoledronowego.

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

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

Dzieci i młodzież

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

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci i młodzieży (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, wielośrodkowym, 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 badani przyjmowali 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 BMD były podobne, ale badanie nie było wystarczająco dobrze zaprojektowane, aby wykazać równoważność 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 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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 6: Działania niepożądane zaobserwowane u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości ¹

<i>zaburzenia układu nerwowego</i>

często:	ból głowy
<i>zaburzenia serca</i>	
często:	tachykardia
<i>zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
często:	nieżyt nosa i gardła
<i>zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często:	wymioty, nudności
często:	ból brzucha
<i>zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
często:	bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni
<i>zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
bardzo często:	gorączka, zmęczenie
często:	reakcje ostrej fazy, ból
<i>badania diagnostyczne</i>	
bardzo często:	hipokalcemia
często:	hipofosfatemia

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

U dzieci i młodzieży 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 różnica ta zmniejszyła się po podaniu kolejnych wlewów.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego, 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 następujące dane farmakokinetyczne niezależnie od podanej dawki leku.

Po rozpoczęciu infuzji kwasu zoledronowego, stężenie kwasu zoledronowego 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 dniu 28, 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 podawaniu go co 28 dni. Kwas zoledronowy nie jest metabolizowany i wydalany 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: 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 po podaniu jednorazowym

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

Toksyczność długo- i krótkookresowa 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, 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. NOAEL - no adverse event levels) po podaniu jednorazowym (1,6 mg/kg mc.) i po podaniu wielokrotnym, w czasie do jednego miesiąca (0,06-0,6 mg/kg mc. na dobę), nie wskazywały na działanie na nerki przy dawkach równych lub przekraczających największą proponowaną dawkę terapeutyczną 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. Mimo, że nie obserwowano działania teratogenne lub toksyczne na płód u królików, to stwierdzano jednak toksyczne działanie na matki. U szczurów, po podaniu najmniejszej 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
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, produktu leczniczego Zoledronic acid Baxter 4 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, należy rozcieńczyć 0,9% m/V roztworem chlorku sodu lub 5% m/V roztworem glukozy.

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

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Po rozcieńczeniu: Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną podczas przechowywania przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C i do 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy użyć natychmiast po sporządzeniu roztworu. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast użyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej z uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off.

Opakowanie zawiera 5 fiolek.

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

Przed podaniem 5,0 ml koncentratu stanowiącego zawartość jednej fiołki lub odpowiednia ilość koncentratu pobrana z fiołki musi być rozcieńczona w 100 ml roztworu niezawierającego jonów wapnia (0,9% m/V roztwór chlorku sodu lub 5% m/V roztwór glukozy).

Dodatkowe informacje dotyczące postępowania z produktem leczniczym Zoledronic acid Baxter, w tym wskazówki dotyczące przygotowania zmniejszonych dawek podano w punkcie 4.2.

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

Należy używać wyłącznie klarownych roztworów, bez widocznych cząstek i przebarwień.

Nie należy wylewać żadnych leków 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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22673

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

03.09.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.04.2019