

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symblasta, 5 mg/100 ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawierająca 100 ml roztworu zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (bezwodnego).

Jeden ml roztworu zawiera 0,05 mg bezwodnego kwasu zoledronowego, co odpowiada 0,0533 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji
Klarowny i bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy

- u kobiet po menopauzie
- u mężczyzn

u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, w tym pacjentów, którzy przebyli ostatnio niskoenergetyczne złamanie szyjki kości udowej.

Leczenie osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo

- u kobiet po menopauzie
- u mężczyzn

u których występuje zwiększone ryzyko złamań.

Leczenie choroby Pageta kości u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, osteoporozy u mężczyzn oraz w leczeniu osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo, zalecana dawka leku to podawana raz na rok, pojedyncza infuzja dożylna 5 mg produktu Symblasta.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia osteoporozy bisfosfonianami.

Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Symblasta, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

U pacjentów z ostatnio przebyłym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie infuzji produktu Symblasta po co najmniej 2 tygodniach od wygojenia złamania szyjki kości udowej (patrz punkt 5.1).

W przypadku leczenia choroby Pageta, produkt Symblasta powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy, którzy posiadają doświadczenie w leczeniu choroby Pageta kości. Zalecana dawka to pojedyncza infuzja dożylna, zawierająca 5 mg produktu Symblasta.

Ponowne leczenie choroby Pageta: Po początkowym leczeniu produktem Symblasta w chorobie Pageta obserwowano wydłużony okres remisji u pacjentów, u których wystąpiła reakcja na leczenie. Ponowne leczenie obejmuje dodatkową infuzję dożylną produktu Symblasta w dawce 5 mg po upływie co najmniej jednego roku od początkowego leczenia u pacjentów, u których wystąpił nawrót. Dostępne dane dotyczące ponownego leczenia choroby Pageta są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Przed podaniem produktu Symblasta pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Podczas leczenia produktem Symblasta zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D. Ponadto, szczególnie zaleca się, aby pacjenci z chorobą Pageta przynajmniej przez pierwszych 10 dni po podaniu produktu Symblasta otrzymywali dwa razy na dobę odpowiednie preparaty uzupełniające stężenie wapnia w organizmie, zawierające co najmniej 500 mg wapnia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z ostatnio przeżytym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie doustnie lub domięśniowo nasycającej dawki witaminy D wynoszącej od 50 000 do 125 000 j.m. przed pierwszą infuzją produktu Symblasta.

Częstość występowania objawów związanych z lekiem w ciągu pierwszych trzech dni po zastosowaniu produktu Symblasta można zmniejszyć stosując wkrótce po podaniu produktu Symblasta paracetamol lub ibuprofen.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stosowanie produktu Symblasta jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 35 ml/min (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny \geq 35 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (\geq 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki, ponieważ dostępność biologiczna, dystrybucja i wydalanie leku były podobne u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodszych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Symblasta u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt Symblasta (5 mg w 100 ml gotowego roztworu do infuzji) jest podawany ze stałą szybkością przez wentylowany zestaw do infuzji. Czas infuzji nie powinien być krótszy niż 15 minut. Sposób podawania produktu Symblasta w infuzji, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, którykolwiek z bisfosfonianów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z hipokalcemią (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny < 35 ml/min (patrz punkt 4.4).
- Cięża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu Symblasta u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 35 ml/min) jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w tej grupie pacjentów.

Po podaniu produktu Symblasta obserwowano zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dysfunkcją czynności nerek lub innymi czynnikami ryzyka, w tym z zaawansowanym wiekiem, jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, jednoczesnym stosowaniem leków moczopędnych (patrz punkt 4.5), lub odwodnieniem występującym po podaniu produktu Symblasta. Niewydolność nerek wymagająca stosowania dializy lub zakończona zgonem występowała rzadko u pacjentów z wcześniej rozpoznanymi zaburzeniami czynności nerek lub z jednym z czynników ryzyka wymienionych powyżej.

W celu minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dotyczących nerek należy uwzględnić zastosowanie następujących środków ostrożności:

- każdorazowo przed podaniem dawki produktu Symblasta należy oznaczyć klirens kreatyniny;
- przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi może być większe u pacjentów z wcześniej rozpoznanymi zaburzeniami czynności nerek;
- u pacjentów z grupy ryzyka należy rozważyć monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy;
- należy zachować ostrożność stosując produkt Symblasta razem z innymi produktami leczniczymi, które mogą wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.5);
- przed podaniem produktu Symblasta pacjentowi, w szczególności pacjentowi w podeszłym wieku oraz pacjentowi przyjmujący leki moczopędne, muszą być odpowiednio nawodnieni;
- pojedyncza dawka produktu Symblasta nie powinna przekraczać 5 mg, natomiast czas trwania infuzji powinien wynosić co najmniej 15 minut (patrz punkt 4.2).

Istniejąca wcześniej hipokalcemia musi być leczona odpowiednimi dawkami wapnia i witaminy D zanim rozpocznie się leczenie produktem Symblasta (patrz punkt 4.3). Inne zaburzenia przemiany mineralnej również wymagają wyrównania (np. zmniejszona rezerwa gruczołów przytarczyc, zaburzenia wchłaniania wapnia w jelicie). Lekarze powinni rozważyć obserwację kliniczną tych pacjentów.

Choroba Pageta kości charakteryzuje się zwiększoną przebudową kości. Ze względu na szybki początek działania kwasu zoledronowego na przebudowę kości może rozwinąć się przemijająca, czasami objawowa hipokalcemia, zwykle największa przez pierwszych 10 dni od infuzji produktu Symblasta (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia produktem Symblasta zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D. Ponadto, szczególnie zaleca się, by pacjenci z chorobą Pageta leczeni produktem Symblasta, przynajmniej przez pierwszych 10 dni od rozpoczęcia terapii, otrzymywali dwa razy na dobę odpowiednie preparaty uzupełniające stężenie wapnia w organizmie, zawierające co najmniej 500 mg wapnia (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów o objawach hipokalcemii i odpowiednio monitorować w okresie ryzyka. U pacjentów z chorobą Pageta zaleca się oznaczanie stężenia wapnia w surowicy krwi przed infuzją produktu Symblasta.

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, w tym produkt Symblasta, rzadko zgłaszano uniemożliwiające pacjentom normalne poruszanie się bóle kości, stawów i (lub) mięśni (patrz punkt 4.8).

Produkt Symblasta zawiera tę samą substancję czynną co produkt Zometa (kwas zoledronowy), stosowany we wskazaniach onkologicznych, a pacjent leczony produktem Zometa nie powinien otrzymywać produktu Symblasta.

Martwica kości szczęki

Martwica kości szczęki obserwowana była przeważnie u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących schematy leczenia w połączeniu z bisfosfonianami, w tym kwasem zoledronowym. Wielu spośród tych pacjentów było poddanych chemioterapii oraz otrzymywało kortykosteroidy. W większości zgłaszane przypadki połączone były z wykonanymi zabiegami stomatologicznymi, takimi jak ekstrakcja zęba. Wielu pacjentów miało oznaki stanu zapalnego, w tym zapalenie szpiku kostnego. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem (pacjenci z chorobą nowotworową, poddani chemioterapii, leczeni kortykosteroidami, stosujący niewłaściwą higienę jamy ustnej) za wskazaną uważa się kontrolę stomatologiczną i właściwą prewencję chorób jamy ustnej przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami. Podczas leczenia, pacjenci ci w miarę możliwości powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, leczonych bisfosfonianami, u których rozwija się martwica kości szczęki, zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzyć stan. Brak danych potwierdzających czy przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia zaniku kości szczęki u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych. Na podstawie oceny potencjalnych korzyści i ryzyka terapii dla każdego pacjenta indywidualnie, lekarz powinien zalecić odpowiedni sposób leczenia.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, 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, przy czym 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Kwas zoledronowy nie podlega przemianom układowym i nie ma wpływu *in vitro* na aktywność enzymów cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 5.2). Kwas zoledronowy nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (wiązaną w około 43-55%) i z tego względu występowanie interakcji wynikających z ewentualnego wyparcia z miejsca wiązania innych leków silnie związanych z białkami jest raczej mało prawdopodobne.

Kwas zoledronowy jest wydalany przez nerki. Należy zachować ostrożność podając produkt Symblasta w połączeniu z produktami leczniczymi, które mogą mieć istotny wpływ na czynność nerek (np. aminoglikozydami lub lekami moczopędnymi mogącymi spowodować odwodnienie) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ekspozycja układowa na równocześnie przyjmowane produkty lecznicze, które wydalone są przez nerki, może się zwiększyć.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ kwasu zoledronowego na reprodukcję w tym występowanie wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Produkt Symblasta jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie zaleca się stosowania produktu Symblasta u kobiet w wieku rozrodczym.

Płodność

Potencjalny niekorzystny wpływ kwasu zoledronowego na płodność w pokoleniu rodziców i pokoleniu F1 oceniano u szczurów. Objawiał się on nadmiernym działaniem farmakologicznym, którego występowanie kojarzono z hamowaniem przez związek procesu uwalniania wapnia z kości, skutkując hipokalcemią okołoporodową, efektem wspólnym dla całej grupy bisfosfonianów, trudnym porodem oraz wczesnym zakończeniem badania. Wyniki te uniemożliwiły określenie ostatecznego wpływu produktu Symblasta na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, mogą wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak nie przeprowadzono związanych z tym badań z produktem leczniczym Symblasta.

4.8 Działania niepożądane

Całkowity odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wynosił 44,7%, 16,7% i 10,2% odpowiednio po pierwszej, drugiej i trzeciej infuzji. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych po pierwszej infuzji była następująca: gorączka (17,1%), ból mięśni (7,8%), objawy grypopodobne (6,7%), ból stawów (4,8%) oraz ból głowy (5,1%). Częstość występowania tych działań znacząco zmniejszała się wraz z podawaniem kolejnych corocznych dawek produktu Symblasta. Większość z tych działań występowała w ciągu pierwszych trzech dni po podaniu produktu Symblasta. Większość z tych działań miała charakter łagodny do umiarkowanego i ustępowała w ciągu trzech dni od wystąpienia. W mniejszym badaniu, w którym zastosowano opisane poniżej środki zapobiegawcze przeciwko ewentualnym działaniom niepożądanym po podaniu leku, odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane po podaniu dawki leku był niższy (19,5%, 10,4%, 10,7% odpowiednio po pierwszej, drugiej i trzeciej infuzji).

W razie potrzeby częstość występowania działań niepożądanych związanych z produktem w ciągu pierwszych trzech dni po podaniu produktu Symblasta można zmniejszyć podając paracetamol lub ibuprofen wkrótce po podaniu produktu Symblasta (patrz punkt 4.2).

W badaniu HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (patrz punkt 5.1) całkowita częstość występowania migotania przedsionków wynosiła odpowiednio 2,5% (96 spośród 3 862) i 1,9% (75 spośród 3 852) pacjentów otrzymujących produkt Symblasta i placebo. Liczba ciężkich działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków była zwiększona u pacjentów otrzymujących produkt Symblasta (1,3%) (51 spośród 3 862) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) (22 spośród 3 852). Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków nie jest znany. W badaniach dotyczących osteoporozy (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) całkowita częstość występowania migotania przedsionków była porównywalna dla produktu Symblasta (2,6%) i placebo (2,1%). Całkowita częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących migotania przedsionków wynosiła 1,3% dla produktu Symblasta i 0,8% dla placebo.

Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 1 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją MedDRA dotyczącą częstości. Kategorie częstości zdefiniowano według następującej konwencji: 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 ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Niezbyt często</i>	Grypa, zapalenie nosogardzieli
Zakażenia krwi i układu chłonnego	<i>Niezbyt często</i>	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Nieznana**</i>	Reakcje nadwrażliwości, w tym rzadkie przypadki zwężenia oskrzeli, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, oraz bardzo rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej/szoku anafilaktycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Hipokalcemia* Jadłowstręt, zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	<i>Niezbyt często</i>	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Ból głowy, zawroty głowy Letarg, parestezje, senność, drżenie, omdlenia, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i> <i>Rzadko</i> <i>Nieznana**</i>	Przekrwienie oka Zapalenie spojówek, ból oka Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki, zapalenie tęczówki Zapalenie twardówki oraz stan zapalny w obrębie oczodołu
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Niezbyt często</i>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Migotanie przedsionków Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często</i> <i>Nieznana**</i>	Nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy Niedociśnienie tętnicze (u niektórych pacjentów rozpoznano wcześniej czynniki ryzyka)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często</i>	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Nudności, wymioty, biegunka Niestrawność, ból w okolicy wpustu żołądka, ból brzucha, refluks żołądkowo-przelykowy, zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, zapalenie przełyku, ból zęba, zapalenie żołądka [#]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często</i>	Wysypka, nadmierne pocenie się, świąd, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Ból mięśni, ból stawów, ból kości, ból pleców, ból kończyn Ból szyi, sztywność mięśniowo-szkieletowa, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból barku, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni

	<i>Rzadko</i> <i>Nieznana**</i>	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej [†] (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów) Martwica kości szczęki (patrz punkty 4.4 i 4.8 Efekt klasy)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często</i> <i>Nieznana**</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, częstomocz, białkomocz Zaburzenia czynności nerek. Rzadkie przypadki niewydolności nerek wymagające zastosowania dializy oraz rzadkie przypadki zakończone zgonem zgłaszano u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej dysfunkcją czynności nerek lub innymi czynnikami ryzyka, takimi jak zaawansowany wiek, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych, lub odwodnienie w okresie po infuzji (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Efekt klasy)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często</i> <i>Często</i> <i>Niezbyt często</i> <i>Nieznana**</i>	Gorączka Objawy grypopodobne, dreszcze, uczucie zmęczenia, astenia, ból, złe samopoczucie, reakcje w miejscu podania Obrzęk obwodowy, uczucie pragnienia, reakcja fazy ostrej, pozasercowy ból w klatce piersiowej Odwodnienie wtórne do objawów pojawiających się po podaniu leku, takich jak: gorączka, wymioty lub biegunka
Badania diagnostyczne	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego Obniżenie stężenia wapnia we krwi

Obserwowane u pacjentów stosujących równocześnie glikokortykosteroidy.

* Często tylko w chorobie Pageta.

** Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych.

[†]Zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Efekty klasy:

Zaburzenia czynności nerek

Podawanie kwasu zoledronowego wiązało się z zaburzeniami czynności nerek objawiającymi się pogorszeniem funkcji nerek (tj. zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy), a w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek. Po podaniu kwasu zoledronowego obserwowano zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dysfunkcją czynności nerek lub dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. zaawansowany wiek, pacjenci z chorobami nowotworowymi otrzymujący chemioterapię, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, równoczesne stosowanie leków moczopędnych, ciężkie odwodnienie), przy czym większość z tych pacjentów otrzymywała dawkę 4 mg co 3-4 tygodnie, jednak zaburzenia czynności nerek obserwowano u pacjentów po pojedynczym podaniu leku.

W badaniach klinicznych poświęconych osteoporozie, zmiany klirensu kreatyniny (mierzonego raz w roku przed podaniem dawki leku) oraz częstość występowania niewydolności i zaburzeń czynności nerek były podobne w grupie produktu Symblasta i w grupie placebo w okresie 3 lat. Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w okresie 10 dni u 1,8% pacjentów leczonych produktem Symblasta w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Hipokalcemia

W badaniach klinicznych poświęconych osteoporozie u około 0,2% pacjentów wystąpiło zauważalne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,87 mmol/l) po podaniu produktu Symblasta. Nie obserwowano żadnych przypadków objawowej hipokalcemii.

W badaniach w chorobie Pageta, u około 1% pacjentów obserwowano objawową hipokalcemię i we wszystkich przypadkach objaw ten ustąpił.

Na podstawie oceny parametrów laboratoryjnych, u 2,3% pacjentów leczonych produktem Symblasta, którzy uczestniczyli w dużym badaniu klinicznym wystąpiło przemijające, bezobjawowe zmniejszenie poziomu wapnia poniżej normy (poniżej 2,10 mmol/l) w porównaniu do 21% pacjentów leczonych produktem Symblasta w badaniach z chorobą Pageta. Częstość występowania hipokalcemii była znacznie mniejsza po wykonaniu kolejnych infuzji.

W badaniu w osteoporozie pomenopauzalnej, w badaniu w profilaktyce klinicznie jawnych złamań po przebytych ostatnio złamaniu szyjki kości udowej, jak i w badaniu w chorobie Pageta (patrz także punkt 4.2) wszyscy pacjenci otrzymali odpowiednie leki uzupełniające stężenie witaminy D i wapnia. W badaniu w profilaktyce klinicznie jawnych złamań klinicznych po przebytych ostatnio złamaniu szyjki kości udowej nie oznaczano rutynowo stężenia witaminy D, jednak większość pacjentów otrzymała nasycającą dawkę witaminy D przed podaniem produktu Symblasta (patrz punkt 4.2).

Reakcje miejscowe

W dużym badaniu klinicznym, po podaniu kwasu zoledronowego zgłaszano (0,7%) występowanie reakcji w miejscu podania infuzji, takich jak zaczerwienienie, obrzęk i (lub) ból.

Martwica kości szczęki

Niezbyt często zgłaszano przypadki martwicy kości (głównie szczęki), przede wszystkim u pacjentów z chorobą nowotworową, leczonych bisfosfonianami, w tym kwasem zoledronowym. Wielu spośród tych pacjentów miało oznaki miejscowych zakażeń, w tym zapalenia szpiku kostnego. Większość doniesień dotyczyła pacjentów z chorobą nowotworową po ekstrakcji zęba lub po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy ustnej. W przypadku martwicy kości szczęki stwierdzono różne, dobrze udokumentowane czynniki ryzyka takie jak, rozpoznanie nowotworu, terapie skojarzone (np. chemioterapia, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów) oraz współistniejące choroby (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia, istniejące wcześniej choroby w obrębie jamy ustnej). Mimo, iż nie ustalono związku przyczynowego, należy unikać zabiegów chirurgicznych w obrębie jamy ustnej, ponieważ czas uzyskania poprawy stanu zdrowia może być dłuższy (patrz punkt 4.4). W dużym badaniu klinicznym z udziałem 7 736 pacjentów, martwicę kości szczęki zgłoszono u jednego pacjenta leczonego produktem Symblasta oraz u jednego pacjenta otrzymującego placebo. W obu przypadkach objaw ten ustąpił.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące ostrego zatrucia jest ograniczone. Należy dokładnie monitorować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane. W przypadku przedawkowania prowadzącego do klinicznie istotnej hipokalcemii, normalizację stężenia wapnia można osiągnąć podając pacjentowi doustne preparaty wapnia i (lub) glukonian wapnia w infuzji dożylniej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu kostnego, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA08

Mechanizm działania

Kwas zoledronowy należy do grupy bisfosfonianów zawierających azot i działa głównie na kości. Jest inhibitorem zależnej od osteoklastów resorpcji kości.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Selektywny wpływ bisfosfonianów na kości wynika z ich wysokiego powinowactwa do zmineralizowanych kości.

Syntaza pirofosforanu farnezylu jest głównym molekularnym miejscem wiązania kwasu zoledronowego w osteoklastach. Długi czas trwania działania kwasu zoledronowego przypisuje się jego wysokiemu powinowactwu do wiązania się z miejscem aktywnym cząsteczki syntazy pirofosforanu farnezylu (FPP) i silnemu powinowactwu do minerałów kości.

Leczenie produktem Symblasta gwałtownie zmniejszało zwiększoną w okresie pomenopauzalnym szybkość obrotu kostnego. Najmniejszą wartość dla markerów resorpcji obserwowano po 7 dniach, a dla markerów tworzenia po 12 tygodniach. Od tego momentu następowała stabilizacja markerów kostnych w zakresach właściwych dla okresu przed menopauzą. Nie obserwowano postępującego zmniejszenia wartości markerów obrotu kostnego po powtórny podaniu leku po upływie roku.

Skuteczność kliniczna w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie (PFT)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Symblasta w dawce 5 mg podawanej raz na rok przez 3 kolejne lata wykazano u kobiet po menopauzie (u 7 736 kobiet w wieku 65-89 lat) spełniających jedno z następujących kryteriów: wartość wskaźnika gęstości mineralnej kości (BMD, ang. *Bone Mineral Density*) T-score szyjki kości udowej $\leq -1,5$ oraz przynajmniej dwa łagodne lub jedno umiarkowane, istniejące złamanie(a) kręgu; lub wartość wskaźnika BMD T-score szyjki kości udowej $\leq -2,5$ z dowodami lub bez dowodów na istniejące złamanie(a) kręgu. 85% pacjentek nie było wcześniej leczonych bisfosfonianami. Kobiety badane w kierunku złamań kręgow nie otrzymywały innego, dodatkowego leczenia przeciwko osteoporozie, co było dopuszczalne w przypadku kobiet ocenianych pod kątem złamań szyjki kości udowej i wszelkich innych złamań klinicznych. Do jednocześnie podawanych leków na osteoporozę należały: kalcytonina, raloksyfen, tamoksyfen, hormonalna terapia zastępcza, tibolon; wyłączono jednak inne bisfosfoniany. Wszystkie kobiety otrzymywały wapń pierwiastkowy w dawce 1 000 do 1 500 mg oraz 400-1 200 j.m. witaminy D na dobę.

Wpływ na morfometryczne złamanie kręgow

Produkt Symblasta znacznie zmniejszał częstość występowania jednego lub więcej nowych złamań kręgow w okresie trzech lat, co jest widoczne już po roku od podania pierwszej dawki (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Podsumowanie skuteczności względem złamań kręgow w miesiącu 12, 24 i 36

Wynik	Kwas zoledronowy (%)	Placebo (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-2 lata)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-3 lata)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
**p<0,0001				

U pacjentów w wieku 75 lat i starszych, którzy leczeni byli produktem Symblasta wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow o 60% w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo (p<0,0001).

Wpływ na złamania szyjki kości udowej

Produkt Symblasta wykazał utrzymujące się przez okres 3 lat działanie, które skutkowało 41% zmniejszeniem ryzyka złamań szyjki kości udowej (95% CI, 17% do 58%). Częstość występowania złamań szyjki kości udowej wynosiła 1,44% wśród pacjentów leczonych produktem Symblasta w porównaniu do 2,49% wśród osób otrzymujących placebo. U pacjentów nie stosujących uprzednio bisfosfonianów ryzyko zmniejszyło się o 51%, a u pacjentów stosujących jednocześnie leczenie przeciw osteoporozie o 42%.

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Wszystkie złamania kliniczne weryfikowano na podstawie badań radiologicznych i (lub) danych klinicznych. Podsumowanie wyników tych badań przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Porównanie częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych w okresie 3 lat w zależności od leczenia

Wynik	Kwas zoledronowy (N=3,875) częstość występowania zdarzeń (%)	Placebo (N=3,861) częstość występowania zdarzeń (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Wszelkie złamania kliniczne (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Kliniczne złamania kręgow (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Złamania bez udziału kręgow (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*

*wartość p <0,001, **wartość p <0,0001
(1) Z wyłączeniem złamań palców rąk, nóg i złamań kości twarzy
(2) W tym klinicznie złamania kręgow piersiowych i lędźwiowych

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

Produkt Symblasta istotnie zwiększał BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, szyjki kości udowej oraz nasady dalszej kości promieniowej w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych (6, 12, 24 i 36 miesięcy). Leczenie produktem Symblasta spowodowało 6,7% zwiększenie wartości BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, 6,0% całej kości biodrowej, 5,1% szyjki kości udowej, oraz 3,2% nasady dalszej kości promieniowej w okresie 3 lat w porównaniu z placebo.

Badanie histologiczne kości

U 152 pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną leczonych produktem Symblasta (N=82) lub placebo (N=70) wykonano biopsję grzebienia biodrowego rok po trzeciej corocznej dawce. Analiza histomorfometryczna wykazała zmniejszenie obrotu kostnego o 63%. U pacjentek leczonych produktem Symblasta nie wykryto demineralizacji kości, zwłóknienia szpiku ani nieprawidłowego utkania kości. Po znakowaniu tetracykliną związek ten był wykrywalny we wszystkich 82 biopsjach uzyskanych od pacjentek otrzymujących produkt Symblasta z wyjątkiem jednej. Analiza wyniku tomografii mikrokomputerowej (μ CT) wykazała zwiększoną objętość kości beleczkowej oraz zachowanie beleczkowatej struktury kości u pacjentek leczonych produktem Symblasta w porównaniu z placebo.

Markery obrotu kostnego

W podgrupach pacjentek o liczebności od 517 do 1 246 przez cały czas trwania badania okresowo oceniano aktywność specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (BSAP), stężenie N-końcowego propeptydu kolagenu typu I (PINP) w surowicy oraz stężenie beta-C-teloptydów (b-CTX) w surowicy. Leczenie produktem Symblasta w dawce 5 mg raz na rok spowodowało znaczne zmniejszenie BSAP, o 30% względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach, które utrzymywało się na poziomie 28% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Wartości PINP były istotnie zmniejszone, o 61% poniżej wartości wyjściowych po 12 miesiącach i utrzymywały się na poziomie

52% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Wartości stężenia B-CTx były znacznie zmniejszone, o 61% poniżej wartości wyjściowych po 12 miesiącach i utrzymały się na poziomie 55% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Przez cały ten czas markery obrotu kostnego pozostawały w zakresie wartości właściwych dla kobiet przed menopauzą pod koniec każdego roku leczenia. Wielokrotne dawkowanie nie spowodowało dalszego zmniejszenia poziomu markerów obrotu kostnego.

Wpływ na wzrost

W trzyletnim badaniu dotyczącym osteoporozy mierzono raz w roku wzrost w pozycji stojącej przy pomocy stadiometru. W grupie produktu Symblasta obserwowano utratę wzrostu mniejszą o około 2,5 mm w porównaniu z placebo (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Liczba dni niesprawności

Produkt Symblasta znacznie zmniejszył średnią liczbę dni ograniczonej aktywności oraz liczbę dni leżenia w łóżku z powodu bólu pleców odpowiednio o 17,9 dni i 11,3 dni w porównaniu z placebo, oraz znacznie zmniejszył średnią liczbę dni ograniczonej aktywności oraz liczbę dni leżenia w łóżku z powodu złamań odpowiednio o 2,9 dni i 0,5 dnia w porównaniu z placebo ($p < 0,01$ we wszystkich przypadkach).

Skuteczność kliniczna w leczeniu osteoporozy u pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku złamania po ostatnio przeżytym złamaniu szyjki kości udowej (RFT)

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań, w tym złamań kręgow, złamań kości innych niż kręgi i złamań szyjki kości udowej oceniano u 2 127 mężczyzn i kobiet w wieku 50-95 lat (średni wiek 74,5 lat) z ostatnio przeżytym (w okresie minionych 90 dni) niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej. Obserwacja pacjentów trwała średnio 2 lata i w tym czasie pacjenci przyjmowali badany lek. Około 42% pacjentów uzyskało wartość BMD szyjki kości udowej T-score poniżej -2,5, a około 45% pacjentów uzyskało wartość BMD szyjki kości udowej T-score powyżej -2,5. Produkt Symblasta podawano raz na rok aż do czasu, gdy u co najmniej 211 pacjentów z badanej populacji wystąpiło potwierdzone jawne klinicznie złamanie. Stężenia witaminy D nie były rutynowo oznaczane, jednak 2 tygodnie przed infuzją większość pacjentów otrzymała nasycającą dawkę witaminy D (50 000 do 125 000 j.m. doustnie lub domięśniowo). Wszyscy uczestnicy badania otrzymali od 1 000 do 1 500 mg wapnia pierwiastkowego w skojarzeniu z suplementacją 800 do 1200 j.m. witaminy D na dobę. Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów otrzymało infuzję dwa lub więcej tygodni po zagojeniu się złamania szyjki kości udowej a średni czas, po jakim wykonano infuzję wynosił około sześciu tygodni po zagojeniu się złamania szyjki kości udowej. Pierwszorzędową zmienną skuteczności była częstość występowania jawnych klinicznie złamań w czasie trwania badania.

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Wskaźniki częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4 Porównanie częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych

Wynik	Kwas zoledronowy (N=1,065) częstość występowania zdarzeń (%)	Placebo (N=1,062) częstość występowania zdarzeń (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Wszelkie złamania kliniczne (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Kliniczne złamania kręgow (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Złamania bez udziału	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

kręgow (1)				
*wartość p <0,05, **wartość p <0,01				
(1) Z wyłączeniem złamań palców rąk, nóg i złamań kości twarzy				
(2) W tym kliniczne złamania kręgów piersiowych i lędźwiowych				

Badanie nie zostało zaprojektowane w celu określenia znaczących różnic w złamaniach szyjki kości udowej, jednakże zaobserwowano tendencję polegającą na zmniejszeniu liczby nowych złamań szyjki kości udowej.

Śmiertelność całkowita wyniosła 10% (101 pacjentów) w grupie produktu Symblasta w porównaniu do 13% (141 pacjentów) w grupie placebo. Wynik ten odpowiada 28% zmniejszeniu ryzyka śmiertelności całkowitej (p=0,01).

Częstość występowania opóźnień gojenia po złamaniu szyjki kości udowej była porównywalna pomiędzy produktem Symblasta (34 [3,2%]) i placebo (29 [2,7%]).

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

W badaniu HORIZON-RFT leczenie produktem Symblasta istotnie zwiększało BMD całej kości biodrowej i szyjki kości udowej w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych. Leczenie produktem Symblasta spowodowało 5,4% zwiększenie wartości BMD całej kości biodrowej, oraz 4,3% zwiększenie wartości BMD szyjki kości udowej w okresie 24 miesięcy w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna u mężczyzn

Do badania HORIZON-RFT losowo przydzielono 508 mężczyzn, a u 185 pacjentów wskaźnik BMD oceniano po 24 miesiącach. Po 24 miesiącach podobne, znamienne 3,6% zwiększenie BMD całej kości biodrowej obserwowano u pacjentów leczonych produktem Symblasta w porównaniu z działaniami obserwowanymi u kobiet po menopauzie w badaniu HORIZON-PFT. Moc statystyczna badania była niewystarczająca, by wykazać zmniejszenie liczby jawnych klinicznie złamań u mężczyzn; częstość występowania złamań klinicznych wynosiła 7,5% u mężczyzn leczonych produktem Symblasta w porównaniu do 8,7% otrzymujących placebo.

W innym badaniu z udziałem mężczyzn (badanie CZOL446M2308) coroczna infuzja produktu Symblasta okazała się nie gorsza niż cotygodniowe dawki alendronianu, w odniesieniu do procentowej zmiany w BMD odcinka lędźwiowego po 24 miesiącach względem wartości wyjściowych.

Skuteczność kliniczna w osteoporozie związanej z długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Symblasta w leczeniu osteoporozy i zapobieganiu osteoporozie związanej z długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo zostały ocenione w randomizowanym, wielośrodowym, podwójnie zaślepionym, stratyfikowanym, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu z udziałem 833 mężczyzn i kobiet w wieku 18-85 lat (średni wiek dla mężczyzn wynosił 56,4 lata, dla kobiet 53,5 lata) leczonych prednizonem podawanym doustnie w dawce >7,5 mg/dobę (lub równoważnikiem). Pacjentów stratyfikowano w zależności od długości czasu stosowania glikokortykosteroidów przed randomizacją (≤ 3 miesięcy i > 3 miesięcy). Badanie prowadzono przez rok. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej pojedynczą infuzję produktu Symblasta 5 mg lub ryzedronian podawany doustnie w dawce 5 mg na dobę przez rok. Wszyscy uczestnicy badania otrzymywali suplementację w postaci 1 000 mg wapnia i 400 do 1 000 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność została potwierdzona, w przypadku gdy warunek nie mniejszej skuteczności został spełniony po kolej, odpowiednio w podgrupie leczenia i podgrupie profilaktyki, w związku z procentem zmiany w BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 12 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie glikokortykosteroidów przez rok trwania badania.

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

Zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej po 12 miesiącach był istotnie większy w grupie osób leczonych produktem Symblasta w porównaniu do przyjmujących ryzedronian ($p < 0,03$ we wszystkich przypadkach). U pacjentów z podgrupy otrzymującej glikokortykosteroidy przez okres dłuższy niż 3 miesiące przed randomizacją, produkt Symblasta spowodował zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o 4,06%, podczas gdy ryzedronian o 2,71% (średnia różnica: 1,36% ; $p < 0,001$). U pacjentów z podgrupy otrzymującej glikokortykosteroidy przez 3 miesiące lub krócej przed randomizacją, produkt Symblasta spowodował zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o 2,60%, podczas gdy ryzedronian o 0,64% (średnia różnica: 1,96% ; $p < 0,001$). Moc statystyczna badania była niewystarczająca by wykazać zmniejszenie liczby jawnych klinicznie złamań w porównaniu z ryzedronianem. W grupie pacjentów leczonych produktem Symblasta odnotowano 8 złamań, w porównaniu z 7 złamaniami w grupie pacjentów leczonych ryzedronianem ($p = 0,8055$).

Skuteczność kliniczna w leczeniu choroby Pageta kości

Działanie produktu Symblasta badano u mężczyzn i kobiet w wieku ponad 30 lat z potwierdzoną badaniem radiologicznym chorobą Pageta kości, głównie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (w chwili włączenia do badania średnia aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy przekraczała od 2,6 – 3,0- krotnie górną granicę normy właściwą dla wieku pacjenta).

W dwóch badaniach porównawczych, trwających 6 miesięcy wykazano skuteczność jednej infuzji 5 mg kwasu zoledronowego w porównaniu do dawki 30 mg ryzedronianu stosowanego codziennie przez 2 miesiące. Po 6 miesiącach produkt Symblasta wykazał 96% (169/176) i 89% (156/176) odpowiedź i normalizację wartości fosfatazy zasadowej w surowicy (SAP) w porównaniu do 74% (127/171) i 58% (99/171) po ryzedronianie ($p < 0,001$).

Analizując wyniki zbiorcze zaobserwowano, że po 6 miesiącach zmniejszenie natężenia bólu oraz wpływ bólu na zdolność wykonywania codziennych czynności w porównaniu ze stanem sprzed badania był podobny u pacjentów otrzymujących produkt Symblasta i u pacjentów leczonych ryzedronianem.

Pacjentów, których pod koniec 6-miesięcznego badania głównego sklasyfikowano jako osoby z odpowiedzią terapeutyczną włączono do fazy obserwacji. Spośród 153 pacjentów, u których zastosowano kwas zoledronowy i 115 pacjentów, którym podawano ryzedronian, biorących udział w badaniu o przedłużonej obserwacji, po średnim trwaniu fazy obserwacji wynoszącej 3,8 lat od czasu podania, odsetek pacjentów kończących Przedłużony Okres Obserwacji z powodu konieczności ponownego leczenia (ocena kliniczna) był większy u pacjentów leczonych ryzedronianem (48 pacjentów lub 41,7%) w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zoledronowym (11 pacjentów lub 7,2%). Średni czas zakończenia Przedłużonego Okresu Obserwacji z powodu konieczności ponownego leczenia choroby Pageta liczony od dawki początkowej był dłuższy u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (7,7 lat) niż u pacjentów leczonych ryzedronianem (5,1 lat).

Sześciu pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź terapeutyczną 6 miesięcy po leczeniu kwasem zoledronowym i którzy później doświadczyli nawrotu choroby w przedłużonej fazie obserwacji było ponownie leczonych kwasem zoledronowym po średnim czasie 6,5 lat od początkowego leczenia do ponownego leczenia. Pięciu spośród 6-ciu pacjentów miało SAP w granicach normy w miesiącu 6. (ekstrapolacja ostatniej obserwacji, ang. LOCF – Last Observation Carried Forward).

Badanie histologiczne kości wykonano u 7 pacjentów z chorobą Pageta po 6 miesiącach leczenia kwasem zoledronowym w dawce 5 mg. Wyniki biopsji kości wykazały, że kości badanych pacjentów miały prawidłowe właściwości, bez żadnych oznak zaburzeń przebudowy wewnętrznej, ani defektów mineralizacji. Wyniki te były zgodne z biochemicznymi markerami normalizacji obrotu kostnego.

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań z zastosowaniem produktu referencyjnego zawierającego kwas zoledronowy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Pageta kości, osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, osteoporozy u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań

oraz w celu zapobieżenia złamaniom u mężczyzn i kobiet, którzy przebyli złamanie szyjki kości udowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podanie 64 pacjentom pojedynczych i wielokrotnych, 5 i 15 minutowych infuzji kwasu zoledronowego w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg pozwoliło uzyskać następujące dane farmakokinetyczne, które okazały się niezależne od dawki.

Po rozpoczęciu infuzji kwasu zoledronowego stężenia substancji czynnej w osoczu szybko zwiększyły się, osiągając maksymalne wartości pod koniec infuzji, a następnie obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia substancji czynnej do wartości <10% wartości maksymalnych po 4 godzinach oraz <1% wartości maksymalnych po 24 godzinach, po czym następował długi okres bardzo małych stężeń, nie przekraczających 0,1% wartości maksymalnych.

Wydalenie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym przebiega trójfazowo: szybkie dwufazowe wydalenie substancji czynnej z krążenia dużego z okresem półtrwania $t_{1/2a}$ 0,24 h i $t_{1/2b}$ 1,87 h, a następnie długa faza eliminacji z okresem półtrwania fazy końcowej wynoszącym $t_{1/2\gamma}$ 146 h. Nie obserwowano kumulacji substancji czynnej w osoczu po podaniu wielokrotnych dawek leku co 28 dni. Wczesne fazy dyspozycji (α i β przy czym $t_{1/2}$ powyżej) prawdopodobnie odzwierciedlają szybki wychwyty substancji do kości oraz wydalenie przez nerki.

Kwas zoledronowy nie podlega przemianom metabolicznym i jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. W ciągu pierwszej doby, $39 \pm 16\%$ podanej dawki zostaje wydalone z moczem, a pozostała część leku wiąże się głównie z tkanką kostną. Wychwyty leku przez kości jest zjawiskiem często występującym w odniesieniu do wszystkich bisfosfonianów i prawdopodobnie wynika z jego podobieństwa strukturalnego do pirofosforanów. Podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów, okres retencji kwasu zoledronowego w kościach jest bardzo długi. Jest on bardzo wolno uwalniany z kości do krążenia ogólnego i eliminowany przez nerki. Klirens całkowity wynosi $5,04 \pm 2,5$ l/h, niezależnie od dawki, płci, wieku, rasy i masy ciała. Różnice w zakresie klirensu osoczowego pomiędzy poszczególnymi pacjentami jak również u tego samego pacjenta, wynosiły odpowiednio 36% i 34%. Wydłużenie czasu infuzji z 5 do 15 minut spowodowało 30% zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec trwania infuzji, jednak nie miało wpływu na pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kwasu zoledronowego z innymi produktami leczniczymi. Ponieważ kwas zoledronowy nie jest metabolizowany przez organizm człowieka i ma on niewielki wpływ lub w ogóle nie działa jako bezpośredni i (lub) nieodwracalny, zależny od metabolizmu, inhibitor enzymów P450, jest mało prawdopodobne, by kwas zoledronowy zmniejszał klirens metaboliczny substancji metabolizowanych za pośrednictwem układu enzymów cytochromu P450. Kwas zoledronowy nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (w około 43-55%), a stopień tego wiązania jest niezależny od stężenia leku. Z tego względu, interakcje wynikające z wypierania leków o dużym stopniu wiązania z białkami osocza są mało prawdopodobne.

Szczególne grupy pacjentów (patrz punkt 4.2)

Zaburzenie czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego korelował z klirensem kreatyniny, przy czym klirens nerkowy stanowił $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, który średnio wynosił 84 ± 29 ml/min (zakres 22 do 143 ml/min) u 64 badanych pacjentów. Niewielkie zwiększenie wartości $AUC_{(0-24h)}$ o około 30% do 40% obserwowane u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek oraz brak kumulacji leku po podaniu wielokrotnych dawek, niezależnie od czynności nerek sugerują, że dostosowanie dawkowania kwasu zoledronowego u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny = 50–80 ml/min) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek do wartości klirensu kreatyniny wynoszącego 35 ml/min nie jest konieczna. Stosowanie produktu Symblasta u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

(klirens kreatyniny <35 ml/min) jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w tej populacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Największa pojedyncza dawka dożylna, która nie miała skutku śmiertelnego wynosiła 10 mg/kg mc. u myszy i 0,6 mg/kg mc. u szczurów. W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki w infuzji u psów, dawka 1,0 mg/kg mc. (6-krotność zalecanej dawki terapeutycznej u ludzi w oparciu o wartości AUC) podawana w 15-minutowej infuzji była dobrze tolerowana, bez żadnego wpływu na nerki.

Toksyczność subchroniczna i toksyczność przewlekła

W badaniach z zastosowaniem leku w infuzji dożylniej, obserwowano tolerancję kwasu zoledronowego przez nerki szczurów, którym podawano dawkę 0,6 mg/kg mc. w 15-minutowej infuzji podawanej w odstępach 3-dniowych ogółem 6 razy (dawka skumulowana odpowiadała wartościom AUC stanowiącym około 6-krotność dawki terapeutycznej u ludzi), natomiast pięć 15-minutowych infuzji dawki 0,25 mg/kg mc. podawanych w odstępach 2–3 tygodniowych (dawka skumulowana odpowiadająca 7-krotności dawki terapeutycznej u ludzi) było dobrze tolerowanych u psów. W badaniach, w których zwierzętom podawano dożylnie dawkę uderzeniową, dawki dobrze tolerowane malały wraz z wydłużeniem czasu trwania badania: szczury i psy przez 4 tygodnie dobrze tolerowały dawki odpowiednio 0,2 i 0,02 mg/kg mc./dobę, ale gdy podawano lek przez 52 tygodnie szczury i psy tolerowały tylko dawki odpowiednio 0,01 i 0,005 mg/kg mc.

Długotrwałe badania z zastosowaniem wielokrotnych dawek leku przy skumulowanych wartościach AUC wystarczająco przekraczających maksymalne analogiczne wartości u ludzi spowodowały wystąpienie działań toksycznych w innych narządach, w tym w układzie pokarmowym i wątrobie, oraz w miejscu dożylnego podania leku. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. Do najczęściej obserwowanych zmian w badaniach z zastosowaniem wielokrotnych dawek należało zwiększenie pierwotnej warstwy gąbczastej w przynasadach kości długich u rosnących osobników zwierzęcych po podaniu niemal wszystkich dawek, co potwierdzało przeciwresorpcyjne działanie związku.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania wpływu teratogennego przeprowadzono na dwóch gatunkach zwierząt, którym kwas zoledronowy podawano podskórnie. Działanie teratogenne obserwowano u szczurów po dawkach \geq 0,2 mg/kg mc., a objawiało się ono wadami wrodzonymi narządów zewnętrznych, wewnętrznych i kośćca. Trudne porody występowały po podaniu szczurom najmniejszej dawki (0,01 mg/kg mc.). Działania teratogenne, ani toksycznego wpływu na zarodek i płód nie obserwowano u królików, jednak znaczne działanie na matkę występowało po zastosowaniu dawki 0,1 mg/kg mc. i miało związek ze zmniejszonym stężeniem wapnia w surowicy.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Kwas zoledronowy nie miał działania mutagennego w testach mutagenności, a badania rakotwórczości nie wykazały istnienia dowodów potwierdzających możliwość rakotwórczości leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Sodu cytrynian (E 331)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy uważać, by nie doszło do kontaktu tego produktu leczniczego z żadnymi roztworami zawierającymi wapń. Produktu Symblasta nie wolno mieszać lub podawać dożylnie z żadnymi innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu produkt może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (25°C) lub w temperaturze 2°C – 8°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu przed podaniem, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze pokojowej (25°C) lub w temperaturze 2°C – 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego .
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 100 ml z bezbarwnego szkła (typ I) powlekanego dwutlenkiem krzemu z korkiem z gumy bromobutyłowej typu I i z aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem PP typu flip off.

Lek Symblasta 5 mg/100 ml w postaci roztworu do infuzji dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 10 fiolek.

Opakowanie zewnętrzne: tekturowe pudełko.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

Należy stosować tylko klarowne roztwory, pozbawione cząstek i przebarwień.

W przypadku przechowywania roztworu w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.

Podczas przygotowywania infuzji należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SymPhar Sp. z o.o.
ul. Włoska 1,
00-777 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Podmiot odpowiedzialny (ang. MAH – Marketing Authorisation Holder) powinien zapewnić, że program edukacyjny wprowadzony w zarejestrowanych wskazaniach leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, w tym pacjentów, którzy przebyli ostatnio niskoenergetyczne złamanie szyjki kości udowej, zostanie przekazany lekarzom zainteresowanym nowym wskazaniem: leczeniem osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. Program edukacyjny zawiera następujące elementy:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Zestaw materiałów informacyjnych dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać następujące elementy:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Kartę przypominającą z następującymi kluczowymi informacjami:
 - Konieczność pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem Symblasta
 - Przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny <35 ml/min
 - Przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią ze względu na potencjalną teratogenność
 - Konieczność zapewnienia odpowiedniego nawodnienia pacjenta
 - Konieczność wykonywania infuzji produktu Symblasta powoli, przez okres nie krótszy niż 15 minut
 - Schemat dawkowania raz na rok
 - Zalecenie przyjmowania odpowiednich dawek wapnia i witaminy D w związku z podawaniem produktu Symblasta
 - Konieczność odpowiedniej aktywności fizycznej, niepalenia i zdrowej diety
- Zestaw materiałów informacyjnych dla pacjenta

Należy dostarczyć zestaw materiałów informacyjnych dla pacjenta zawierający następujące kluczowe informacje:

- Ulotkę dla pacjenta
- Przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek
- Przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią
- Konieczność odpowiedniego uzupełniania niedoboru wapnia i witaminy D, odpowiedniej aktywności fizycznej, niepalenia i zdrowej diety
- Kluczowe oznaki i objawy ciężkich działań niepożądanych
- Kiedy należy zasięgnąć porady ze strony personelu opieki medycznej