

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fayton, 4 mg/100 ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,26 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

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

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

- 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 - *tumor-induced hypercalcaemia*) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym 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 na dobę oraz witaminą D w dawce 400 j.m. na dobę.

Podejmując decyzję o zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości należy uwzględnić, że początek działania leczniczego występuje po 2-3 miesiącach.

Leczenie TIH

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

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

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

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

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (definiowaną jako wartość CLcr > 60 ml/min), kwas zoledronowy 4 mg/100 ml, roztwór do infuzji można podawać bezpośrednio, bez dalszego rozcieńczenia. U pacjentów z przerzutami do kości i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, definiowanymi w tej populacji jako wartość CLcr od 30 do 60 ml/min, zaleca się podawanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Fayton (patrz także punkt 4.4):

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

*Dawki obliczono przyjmując, że docelowe wartości AUC wynoszą 0,66 (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min).

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

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

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

W badaniach klinicznych wznawiano podawanie kwasu zoledronowego tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do wartości przed leczeniem z uwzględnieniem 10% odchylenia (patrz punkt 4.4). Po wznowieniu leczenia należy zastosować taką samą dawkę produktu leczniczego Fayton, jak w chwili przerwania terapii.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Fayton, 4 mg/100 ml, roztwór do infuzji, należy podawać jako pojedynczą infuzję dożylną, trwającą nie krócej niż 15 minut.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, definiowaną jako wartość $CL_{Cr} > 60$ ml/min, roztworu do infuzji z kwasem zoledronowym w dawce 4 mg/100 ml nie wolno dalej rozcieńcza

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek kwasu zoledronowego (patrz punkt „Dawkowanie” powyżej i punkt 4.4).

W celu przygotowania zmniejszonych dawek dla pacjentów z wartościami $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min przed rozpoczęciem leczenia należy posłużyć się danymi z zamieszczonej poniżej Tabeli 1. Należy pobrać z fiolki wskazaną objętość roztworu kwasu zoledronowego i zastąpić ją taką samą objętością jałowego roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Tabela 1: Sposób przygotowania zmniejszonych dawek roztworu do infuzji kwasu zoledronowego 4 mg/100 ml

Wyjściowa wartość klirensu kreatyniny (ml/min)	Pobrać następującą objętość roztworu do infuzji kwasu zoledronowego (ml)	Zastąpić następującą objętością jałowego roztworu sodu chlorku o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (ml)	Dawka po dostosowaniu (mg kwasu zoledronowego w 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Nie wolno mieszać produktu leczniczego Fayton, 4 mg/100 ml, roztwór do infuzji z innymi roztworami do infuzji i należy go podawać jako pojedynczy roztwór dożylny przez oddzielną linię infuzyjną.

Należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie pacjentów przed i po podaniu produktu leczniczego Fayton.

3. Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Należy unikać przewodnienia pacjentów z ryzykiem niewydolności serca.

Po rozpoczęciu leczenia kwasem zoledronowym należy dokładnie monitorować badane standardowo w hiperkalcemii parametry metaboliczne, takie jak stężenie wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy. Jeżeli wystąpi hipokalcemia, hipofosfatemia lub hipomagnezemia, może być konieczne wprowadzenie krótkotrwałej terapii uzupełniającej. Pacjenci z nieleczoną hiperkalcemią mają z reguły w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek, dlatego należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkt leczniczy Fayton zawiera substancję czynną, która dostępna jest w innych produktach zawierających kwas zoledronowy 5 mg/100 ml. Pacjenci stosujący produkt leczniczy Fayton nie powinni jednocześnie otrzymywać innych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy 5 mg/100 ml ani innych bisfosfonianów, gdyż łączne skutki działania tych produktów leczniczych nie są znane.

Niewydolność nerek

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

Podjęcie decyzji o zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości należy wziąć pod uwagę, że początek działania leczniczego występuje po 2–3 miesiącach.

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

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

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

Niewydolność wątroby

Ze względu na dostępne tylko ograniczone dane kliniczne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, nie można określić specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Martwica

Martwica kości szczęki

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

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

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

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

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

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

Martwica kości innych miejsc anatomicznych

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

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

Ból mięśniowo-szkieletowy

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

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u pacjentów stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie, skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykiowej. Do tego typu złamań dochodzi po niewielkim urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w okolicy pachwinowej, często związanymi z cechami obrazowymi złamania z przeciążenia, na kilka tygodni lub miesięcy przed stwierdzeniem całkowitego złamania kości udowej. Złamania często występują obustronnie, dlatego u pacjentów leczonych bisfosfonianami, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. U pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć przerwanie stosowania bisfosfonianów na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a u każdego pacjenta z takimi objawami należy sprawdzić, czy nie nastąpiło niepełne złamanie kości udowej.

Hipokalcemia

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Zaleca się ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania kwasu zoledronowego z innymi produktami leczniczymi, które mogą działać toksycznie na nerki. Podczas leczenia należy również zwrócić uwagę na możliwość pojawienia się hipomagnezemii.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie określono, czy kwas zoledronowy jest wydzielany do mleka ludzkiego. Stosowanie kwasu zoledronowego u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Kwas zoledronowy badano na szczurach, aby określić możliwy wpływ na płodność dorosłych szczurów i pokolenia F1. Obserwowano nasilenie działań farmakologicznych kwasu zoledronowego, związane z

hamującym działaniem na metabolizm wapnia w kościach, co powodowało hipokalcemię okołoporodową, działania typowe dla leków z grupy bisfosfonianów, problemy podczas porodu i wcześniejsze zakończenie badania. Uzyskane wyniki wykluczyły możliwość definitywnego określenia wpływu kwasu zoledronowego na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i senność mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego stosując kwas zoledronowy należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

Następujące działania niepożądane stanowią ważne rozpoznane ryzyko związane ze stosowaniem kwasu zoledronowego w zarejestrowanych wskazaniach: zaburzenia czynności nerek, martwica kości szczęki, reakcja ostrej fazy, hipokalcemia, migotanie przedsionków, anafilaksja, choroba śródmiąższowa płuc. Częstość występowania każdego z tych rozpoznanych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 2

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Reakcja nadwrażliwości
Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Niepokój, zaburzenia snu
Rzadko:

Splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy
Niezbyt często: Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność
Bardzo rzadko: Drgawki, niedoczulica i tężyczka (wtórne do hipokalcemii)

Zaburzenia oka

Często: Zapalenie spojówek
Niezbyt często: Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu
Rzadko: Zapalenie błony naczyniowej oka
Bardzo rzadko: Zapalenie nadtwardówki

Zaburzenia serca

Niezbyt często:

Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze prowadzące do omdlenia lub zapaści krążeniowej

Rzadko:

Bradykardia, arytmia serca (wtórna do hipokalcemii)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często:

Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli

Rzadko:

Choroba tkanki śródmiąższowej płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:

Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt

Niezbyt często:

Biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często:

Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), nasilone pocenie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często:

Ból kości, ból mięśni, ból stawów, uogólniony ból

Niezbyt często:

Skurcze mięśni, martwica kości szczęki

Bardzo rzadko:

Martwica kości zewnętrznego przewodu słuchowego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) i innych miejsc anatomicznych, w tym kości udowej i biodra

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często:

Zaburzenie czynności nerek

Niezbyt często:

Ostra niewydolność nerek, krwiomocz, białkomocz

Rzadko:

Nabyty zespół Fanconiego

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:

Gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie)

Niezbyt często:

Oslabienie, obrzęk obwodowy, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, podrażnienie, obrzęk, stwardnienie), bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka
Zapalenie stawów i obrzęk stawów jako objaw reakcji ostrej fazy

Rzadko:

Badania diagnostyczne

Bardzo często:

Hipofosfatemia

Często:

Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia

Niezbyt często:

Hipomagnezemia, hipokaliemia

Rzadko:

Hiperkaliemia, hipernatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek

Po zastosowaniu kwasu zoledronowego zgłaszano przypadki zaburzeń czynności nerek. Analiza łącznych danych uzyskanych w badaniach rejestracyjnych i dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwasu zoledronowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanymi chorobami nowotworowymi z zajęciem kości wykazała następującą częstość zaburzeń czynności nerek, jako działania niepożądanego przypuszczalnie związanego z kwasem zoledronowym: szpiczak mnogi (3,2%), rak gruczołu

krokowego (3,1%), rak piersi (4,3%), rak płuc i inne guzy łagodne (3,2%). Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należy odwodnienie, istniejące zaburzenie czynności nerek, wielokrotne cykle leczenia kwasem zoledronowym lub innymi bisfosfonianami, a także jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki lub zastosowanie krótszego czasu infuzji niż obecnie zalecany. Pogorszenie czynności nerek i aż do niewydolności nerek i konieczności dializowania zgłaszano u pacjentów, którzy otrzymali początkową dawkę lub pojedynczą dawkę wynoszącą 4 mg kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki, przede wszystkim u pacjentów z chorobą nowotworową, leczonych produktami leczniczymi, które hamują resorpcję kości, w tym kwasem zoledronowym (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię i glikokortykosteroidy oraz mieli objaw miejscowego zakażenia, w tym zapalenie kości i szpiku. Większość tych zgłoszeń dotyczyła pacjentów po ekstrakcjach zęba lub innych zabiegach stomatologicznych.

Migotanie przedsionków

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

Reakcja ostrej fazy

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

Nietypowe złamania kości udowej

W okresie po wprowadzeniu kwasu zoledronowego do obrotu zgłaszano następujące działania (występujące rzadko):

Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków z grupy bisfosfonianów).

Działania niepożądane leku związane z hipokalcemią

Hipokalcemia jest ważnym, zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem kwasu zoledronowego w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd przypadków zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku 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 ciężką (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne po ostrym przedawkowaniu kwasu zoledronowego jest ograniczone. Zgłaszano błędne podanie dawek wynoszących do 48 mg kwasu zoledronowego. Należy uważnie monitorować stan 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 razie wystąpienia hipokalcemii należy podać glukonian wapnia w postaci infuzji, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny molekularny mechanizm prowadzący do zahamowania aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długotrwałych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości bez niekorzystnego wpływu na tworzenie, mineralizację lub 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 nieklinicznych wykazano następujące właściwości:

- *In vivo*: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, zmniejszanie podatność szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie przeciwingiogenne i działanie przeciwbólowe.
- *In vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne na komórki nowotworowe, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne.

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

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

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

Tabela 3: Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem gruczołu krokowego leczeni hormonalnie)

Wszystkie SRE (+TIH)

Złamania*

Napromienianie kości

kwas zoledronowy
4 mg

Placebo

kwas
zoledronowy
4 mg

Placebo

kwas
zoledronowy
4 mg

Placebo

N

21

4

20

8

21

4

20

8

21

4

20

8

Odsetek
pacjentów z SRE (%)

3

8

4

9

1

7

2

5

2

6

3

3

wartość p

0,02

8

0,05

2

0,119

Mediana czasu do wystąpienia SRE (dni)

48

8

32

1

NO

NO

NO

64

0

wartość p

0,00

9

0,02

0

0,05

5

Wskaźnik chorobowości kosztnej (SMR)

0,7
7

1,4
7

0,2
0

0,4
5

0,4
2

0,8
9

wartość p

0,00
5

0,02
3

0,06
0

Zmniejszenie ryzyka wielokrotnych zdarzeń** (%)

3
6

-
ND

ND

ND

ND

wartość p

0,00
2

ND

ND

* Obejmuje złamania kręgow i złamania kości innych niż kręgi

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

NO Nie osiągnięto

ND Nie dotyczy

Tabela 4: Wyniki skuteczności (guzy lite inne niż rak piersi lub rak gruczołu krokowego)

Wszystkie SRE (+TIH)

Złamania*

Napromienianie kości

kwask zoledronowy
4 mg

Placebo

kwask
zoledronowy
4 mg

Placebo

kwask
zoledronowy
4 mg

Placebo

N

25
7

25
0

25
7

25
0

25
7

25
0

Odsetek
pacjentów z SRE (%)

3
9

4
8

1

6

2

2

2

9

3

4

wartość p

0,03

9

0,06

4

0,17

3

Mediana czasu do wystąpienia SRE (dni)

23

6

15

5

NO

NO

42

4

30

7

wartość p

0,00

9

0,02

0

0,07

9

Wskaźnik chorobowości kostnej (SMR)

1,74

2,71

0,3

9

0,6
3

1,2
4

1,8
9

wartość p

0,01
2

0,06
6

0,09
9

Zmniejszenie ryzyka wielokrotnych zdarzeń** (%)

30,
7

-
ND

ND

ND

ND

wartość p

0,00
3

ND

ND

* Obejmuje złamania kręgow i złamania kości innych niż kręgi

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

NO Nie osiągnięto

ND Nie dotyczy

W trzecim randomizowanym badaniu fazy III z podwójnie ślełą próbą, porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg podawanym co 3 do 4 tygodni pacjentom 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 (Pam) w dawce 90 mg w zapobieganiu SRE. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała zmniejszenie ryzyka SRE o 16%

u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących pamidronian. Wyniki skuteczności przedstawiono w tabeli 5.

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

Wszystkie SRE (+TIH)

Złamania*

Napromienianie kości

kwas zoledronowy
4 mg

Pam
90 mg

kwas
zoledronowy
4 mg

Pam
90 mg

kwas
zoledronowy
4 mg

Pam
90 mg
N

56
1

55
5

56
1

55
5

56
1

55
5

Odsetek pacjentów z SRE (%)

48

5
2

3
7

3
9

1
9

2
4

wartość p

0,19
8

0,65
3

0,03
7

Mediana czasu do wystąpienia SRE (dni)

37
6

35
6

NO

714

NO

NO

wartość p

0,15
1

0,67
2

0,02
6

Wskaźnik chorobowości kostnej (SMR)

1,04
1,39

0,5

3

0,6
0

0,4
7

0,7
1

wartość p

0,08
4

0,61
4

0,01
5

Zmniejszenie ryzyka wielokrotnych zdarzeń** (%)

1
6

-
ND

ND

ND

ND

wartość p

0,03
0

ND

ND

* Obejmuje złamania kręgow i złamania kości innych niż kręgi

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

NO Nie osiągnięto

ND Nie dotyczy

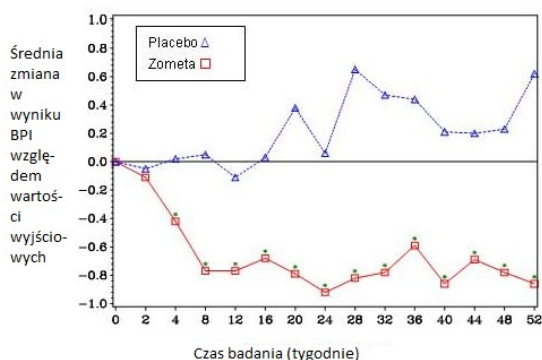
Kwas zoledronowy w dawce 4 mg badano również w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą u 228 pacjentek z udokumentowanymi przerzutami raka piersi do kości. Celem badania była ocena wpływu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg na wskaźnik częstości występowania powikłań kostnych (SRE), obliczanych jako całkowita liczba SRE (z wyjątkiem hiperkalcemii oraz po uwzględnieniu wcześniejszych złamań) podzielona przez całkowity okres ryzyka. Pacjentki otrzymywały

kwas zoledronowy w dawce 4 mg lub placebo co cztery tygodnie przez rok. Pacjentki przydzielono do równych liczebnie grup otrzymującej kwas zoledronowy lub placebo.

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

W grupie otrzymującej kwas zoledronowy 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 do placebo (rycina 1). Wynik punktowy oceny bólu w grupie otrzymującej kwas zoledronowy utrzymywał się poniżej wartości wyjściowych, a zmniejszeniu nasilenia bólu towarzyszyła tendencja obniżenia wyniku punktowego dotyczącego zużycia leków przeciwbólowych.

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



Wyniki badań klinicznych w leczeniu TIH

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

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

Tabela 6: Odsetek całkowitych odpowiedzi uzyskanych w poszczególnych dniach leczenia, w połączonych badaniach dotyczących TIH

Dzień 4.

Dzień 7.

Dzień 10.

Kwas zoledronowy 4 mg (N=86)

45,3%
(p=0,104)

82,6%
(p=0,005)*

88,4%
(p=0,002)*

Kwas zoledronowy 8 mg (N=90)

55,6%
(p=0,021)*

83,3%
(p=0,010)*

86,7%
(p=0,015)*

Pamidronian 90 mg (N=99)

33,3%

63,6%

69,7%

*wartości p - porównanie z pamidronianem

Mediana czasu 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 kwasu zoledronowego w dawce 4 mg i 0,007 w dawce 8 mg). 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 nawrotu hiperkalcemii lub z hiperkalcemią oporną na początkowe leczenie (otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg, 8 mg lub pamidronian w dawce 90 mg). Wskaźnik odpowiedzi u tych pacjentów wynosił około 52%. Ponieważ pacjentom tym podawano ponownie tylko dawkę 8 mg, brak danych pozwalających na porównanie z dawką 4 mg kwasu zoledronowego.

W badaniach klinicznych pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH) ogólny profil bezpieczeństwa stosowania we wszystkich trzech leczonych grupach (kwas zoledronowy w dawce 4 mg i 8 mg oraz pamidronian w dawce 90 mg) był podobny w odniesieniu do rodzaju i nasilenia działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

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

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 17 lat) z ciężką wrodzoną łamliwością kości (typu I, III i IV) porównano z działaniem pamidronianu po podaniu dożylnym w jednym międzynarodowym, 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 trwającym od 4 do 9 tygodni okresem kwalifikacji, podczas którego pacjenci przyjmowały witaminę D i suplementy wapnia pierwiastkowego przez co najmniej 2 tygodnie. W badaniu klinicznym dzieciom w wieku od 1 roku do mniej niż 3 lat podawano co 3 miesiące kwas zoledronowy w dawce 0,025 mg na kg mc. (maksymalnie do 0,35 mg na pojedynczą dawkę). Pacjenci w wieku od 3 do 17 lat otrzymywali co 3 miesiące kwas zoledronowy w dawce 0,05 mg na kg mc. (maksymalnie do 0,83 mg na pojedynczą dawkę). Badania przedłużono w celu długotrwałej oceny ogólnego bezpieczeństwa stosowania i bezpieczeństwa wpływu na nerki po podaniu kwasu zoledronowego raz w roku lub dwa razy w roku przez kolejne 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 przewagę skuteczności kwasu zoledronowego. W szczególności, nie było oczywistych dowodów na skuteczność w odniesieniu do występowania złamania lub bólu. Działania niepożądane w postaci złamania kości długich kończyn dolnych zgłaszano u około 24% (kość udowa) i 14% (kość piszczelowa) pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 12% i 5% pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości leczonych pamidronianem, bez względu na rodzaj choroby i związek przyczynowy. Ogólna liczba złamań była porównywalna u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i pamidronianem: 43% (32/74) w porównaniu do 41% (31/76). Interpretację ryzyka złamania utrudnia fakt, że u pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości złamania występują często, stanowiąc część procesu chorobowego.

Rodzaj działań niepożądanych obserwowany u tej grupy pacjentów był podobny do działań niepożądanych obserwowanych wcześniej u dorosłych z zaawansowanymi procesami nowotworowymi z zajęciem kości (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane przedstawione w tabeli 7 pogrupowano według częstości występowania. Zastosowano następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7: Działania niepożądane zaobserwowane u dzieci i młodzieży z ciężką wrodzoną łamliwością kości¹

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy

Zaburzenia serca

Często: Tachykardia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Wymioty, nudności

Często: Ból brzucha

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Ból kości, ból stawów, bóle mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Gorączka, uczucie zmęczenia

Często: Reakcja ostrej fazy, ból

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Hipokalcemia

Często: Hipofosfatemia

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

Wydaje się, że w porównaniu z pamidronianem stosowanie kwasu zoledronowego u dzieci i młodzieży z ciężką wrodzoną łamliwością kości wiąże się z większym ryzykiem reakcji ostrej fazy, hipokalcemii i niewyjaśnionej tachykardii, ale ta różnica zmniejsza się po podaniu kolejnych infuzji.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań z zastosowaniem produktu referencyjnego zawierającego kwas zoledronowy we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową i w zapobieganiu powikłaniom kosztym u

pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości (patrz punkt 4.2 stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pojedyncze lub wielokrotne podanie kwasu zoledronowego w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg w postaci 5-minutowych i 15-minutowych infuzji 64 pacjentom z przerzutami nowotworowymi do kości dostarczyły następujących danych farmakokinetycznych, niezależnie od podanej dawki.

Po rozpoczęciu infuzji stężenie kwasu zoledronowego w osoczu gwałtownie zwiększa się, osiągając stężenie maksymalne pod koniec infuzji, następnie obserwuje się szybkie zmniejszenie stężenia leku do mniej niż 10% wartości maksymalnej po 4 godzinach i mniej niż 1% wartości maksymalnej po 24 godzinach. Potem następuje długi okres, w którym obserwuje się bardzo małe stężenia kwasu zoledronowego, nieprzekraczające 0,1% wartości maksymalnej, który trwa do podania drugiej infuzji kwasu zoledronowego w 28. dniu.

Eliminacja kwasu zoledronowego z organizmu po podaniu dożylnym odbywa się trójfazowo: szybkie, dwufazowe usuwanie 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 podaniu dawek wielokrotnych co 28 dni. Kwas zoledronowy nie jest metabolizowany i jest wydalany przez nerki w formie niezmienionej. W ciągu pierwszych 24 godzin, $39 \pm 16\%$ podanej dawki kwasu zoledronowego pojawia się w moczu, podczas gdy pozostała część wiąże się przede wszystkim z tkanką kostną. Z kości kwas zoledronowy uwalnia się bardzo powoli do krążenia ogólnego i jest wydalany przez nerki. Całkowity klirens ustrojowy leku wynosi $5,04 \pm 2,5$ l/h i jest niezależny od dawki, płci, wieku, rasy i masy ciała. Wydłużenie czasu infuzji z 5 minut do 15 minut spowodowało zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec infuzji o 30%, ale nie miało wpływu na powierzchnię pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu do czasu.

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

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych kwasu zoledronowego w grupach pacjentów z hiperkalcemią lub z niewydolnością wątroby. Kwas zoledronowy nie hamuje *in vitro* aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450 i nie ulega biotransformacji. W badaniach na zwierzętach mniej niż 3% podanej dawki leku było wydalane 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% lub 72% w porównaniu do pacjentów 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. Wydaje się, że wiek, masa ciała, płeć i klirens kreatyniny nie wpływają na ogólnoustrojową ekspozycję na kwas zoledronowy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym (Toksyczność ostra)

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

Toksyczność po podaniu wielokrotnym (Toksyczność przewlekła i subchroniczna)

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

Po podaniu wielokrotnym niemal wszystkich badanych dawek najczęściej obserwowano zwiększenie pierwotnej warstwy gąbczastej przynasad kości długich u zwierząt w okresie wzrostu. Zjawisko to wynika z farmakologicznego działania kwasu zoledronowego, polegającego na zahamowaniu procesu resorpcji kości.

W badaniach długookresowych na zwierzętach, po wielokrotnym podawaniu pozajelitowym, margines bezpieczeństwa w odniesieniu do wpływu na nerki był wąski. Jednakże skumulowane wyniki badania największych dawek niepowodujących działań niepożądanych (ang. NOAEL - No adverse event level) 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 wykazały wpływu na nerki po dawkach równych lub większych od największej proponowanej dawki terapeutycznej kwasu zoledronowego u ludzi. W badaniach narażenia długotrwałego, po wielokrotnym podaniu dawek z zakresu górnej granicy normy dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi, kwas zoledronowy działał toksycznie na inne narządy, w tym na przewód pokarmowy, wątrobę, śledzionę i płuca, oraz w miejscu podania dożylnego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

Genotoksyczność i rakotwórczość

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z roztworami zawierającymi wapń lub nie wolno go podawać dożylnie z innymi produktami leczniczymi przez ten sam zestaw do infuzji.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 3 lata

Po pierwszym otwarciu:

Chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego wykazano w czasie 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C i 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik, a roztwór można przechowywać nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C. Przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Fiolka o pojemności 100 ml z bezbarwnego szkła (typ I) z korkiem z gumy bromobutylowej typu I i z aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem PP typu flip off.

Fayton, 4 mg/100 ml, roztwór do infuzji dostępny jest w pudełku tekturowym zawierającym 1, 4, 5 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Dodatkowe informacje dotyczące przygotowania produktu leczniczego Fayton, w tym wskazówki dotyczące przygotowania mniejszych dawek z wykorzystaniem gotowych do użycia fiolek, znajdują się w punkcie 4.2.

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

Należy używać wyłącznie klarownego roztworu bez cząstek stałych i przebarwień.

Zaleca się, aby pracownicy służby zdrowia nie wylewali niewykorzystanych resztek produktu leczniczego Fayton 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

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21358

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.07.2013

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

11.12.2017