

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (*Acidum zoledronicum*), co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 0,8 mg kwasu zoledronowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna dawka produktu leczniczego zawiera 0,245 mmol (lub 5,63 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty, 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 Zoledronic acid Sandoz mogą przepisywać i podawać pacjentom wyłącznie lekarze z doświadczeniem w dożylnym podawaniu bisfosfonianów.

Dawkowanie

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

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zalecaną dawką w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości są 4 mg kwasu zoledronowego podawane co 3 do 4 tygodni.

Pacjenci powinni także otrzymywać doustnie suplement wapnia w dawce 500 mg/dobę oraz witaminę D w dawce 400 j.m./dobę.

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

Leczenie TIH

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zalecaną dawką kwasu zoledronowego w leczeniu hiperkalcemii (stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenia albuminy $\geq 12,0$ mg/dl lub $\geq 3,0$ mmol/l) jest pojedyncza dawka 4 mg.

Zaburzenia czynności nerek

TIH

Zastosowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz u pacjentów z TIH i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy rozważać wyłącznie po dokonaniu oceny ryzyka i korzyści z leczenia. W badaniach klinicznych wyłączono z leczenia pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy >400 $\mu\text{mol/l}$ lub $>4,5$ mg/dl. U pacjentów z TIH, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest <400 $\mu\text{mol/l}$ lub $<4,5$ mg/dl, modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

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

Na początku stosowania produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do kości należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny (CLcr). Klirens kreatyniny oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, stosując wzór Cockcrofta-Gaulta. Nie zaleca się stosowania produktu Zoledronic acid Sandoz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, definiowanymi w tej populacji jako wartość CLcr <30 ml/min. Z badań klinicznych z zastosowaniem kwasu zoledronowego wyłączono pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy >265 $\mu\text{mol/l}$ lub $>3,0$ mg/dl.

U pacjentów z przerzutami do kości i lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, definiowanymi w tej populacji jako wartość CLcr od 30 do 60 ml/min, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz (patrz także punkt 4.4):

Początkowy klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz*
>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 docelowe wartości AUC 0,66 (mg·h/l) (CLcr=75 ml/min). Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli uzyskać takie same wartości AUC, jak u pacjentów z klirensiem kreatyniny 75 ml/min.

Po rozpoczęciu leczenia należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy przed podaniem każdej dawki produktu Zoledronic acid Sandoz, a leczenie należy przerwać, jeśli czynność nerek pogorszy się. W badaniach klinicznych pogorszenie czynności nerek definiowano następująco:

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

W badaniach klinicznych leczenie kwasem zoledronowym wznawiano tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do wartości w zakresie stężenia wyjściowego $\pm 10\%$ (patrz punkt 4.4). Po wznowieniu leczenia należy zastosować taką samą dawkę produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz, jaką podawano w chwili przerwania terapii.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale nie pozwalają one na

przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Zoledronic acid Sandoz o mocy 4 mg, rozcieńczony w 100 ml (patrz punkt 6.6), należy podawać w pojedynczej infuzji dożylniej trwającej nie krócej niż 15 minut.

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz (patrz wyżej punkt „Dawkowanie” oraz punkt 4.4).

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz

Pobrać odpowiednią objętość koncentratu, zgodnie z ustaloną dawką:

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

Informacja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Pobraną ilość koncentratu trzeba następnie rozcieńczyć w 100 ml jałowego 0,9% (w/v) roztworu sodu chlorku lub 5% (w/v) roztworu glukozy. Dawka produktu musi być podana w jednorazowej infuzji dożylniej trwającej nie krócej niż 15 minut.

Nie wolno mieszać koncentratu Zoledronic acid Sandoz z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe (takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu) i należy podawać go jako pojedynczy roztwór dożylny przez oddzielną linię infuzyjną.

Przed i po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz trzeba utrzymywać odpowiednie nawodnienie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem niewydolności serca.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Sandoz należy uważnie monitorować standardowe parametry metaboliczne związane z hiperkalcemią, takie jak stężenie wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy. Jeśli wystąpi hipokalcemia, hipofosfatemia lub hipomagnezemia, może być konieczne wprowadzenie krótkotrwałej terapii uzupełniającej. Czynność nerek u pacjentów z nieleczoną hiperkalcemią jest z reguły w pewnym stopniu zaburzona, dlatego należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek.

Dostępne są inne produkty lecznicze zawierające kwas zoledronowy jako substancję czynną, ze wskazaniami do stosowania w osteoporozie i w leczeniu choroby Pageta kości. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic acid Sandoz nie powinni jednocześnie otrzymywać innych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy ani innych bisfosfonianów, gdyż łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

Stan pacjentów z TIH i objawami pogorszenia czynności nerek należy odpowiednio ocenić i rozważyć, czy oczekiwana korzyść wynikająca z podawania kwasu zoledronowego przewyższa możliwe ryzyko.

Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym należy wziąć pod uwagę fakt, 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, istniejące wcześniej zaburzenia czynności nerek, wielokrotne cykle leczenia kwasem zoledronowym i innymi bisfosfonianami, a także stosowanie innych produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym. Mimo że ryzyko to jest mniejsze, jeśli kwas zoledronowy podawany jest w dawce 4 mg przez 15 minut, pogorszenie czynności nerek nadal jest możliwe. Opisywano pogorszenie czynności nerek, rozwój niewydolności nerek i konieczność przeprowadzenia dializ po podaniu dawki początkowej lub pojedynczej dawki 4 mg kwasu zoledronowego. Stężenie kreatyniny w surowicy zwiększa się również (choć rzadziej) u niektórych pacjentów otrzymujących długotrwale kwas zoledronowy w zalecanych dawkach w celu zapobiegania powikłaniom kostnym.

Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Na początku leczenia pacjentów z przerzutami do kości oraz lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się podanie mniejszych dawek kwasu zoledronowego. Podawanie kwasu zoledronowego należy wstrzymać u pacjentów, u których podczas leczenia wystąpią oznaki pogorszenia czynności nerek. Leczenie należy wznowić jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy powróci do wartości wyjściowych z 10% odchyleniem. Po wznowieniu leczenia należy zastosować taką samą dawkę produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz, jaką podawano w chwili przerwania terapii.

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

Niewydolność wątroby

Ze względu na dostępne tylko ograniczone dane kliniczne, nie można sformułować szczególnych zaleceń dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Martwica kości szczęki

Martwicę kości szczęki (ang. ONJ - osteonecrosis of the jaw) opisywano głównie u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak kwas zoledronowy. U wielu z tych pacjentów stosowano również chemioterapię i kortykosteroidy. Większość opisanych przypadków związana była z chirurgicznymi zabiegami stomatologicznymi, takimi jak ekstrakcja zęba. U wielu pacjentów występowały objawy miejscowego zakażenia, włącznie z zapaleniem szpiku.

Ocena indywidualnego ryzyka wystąpienia ONJ powinna uwzględniać następujące czynniki:

- siła działania bisfosfonianu (większe ryzyko dla leków silnie działających), droga podania (większe ryzyko dla leków podawanych pozajelitowo) i dawka skumulowana
- choroba nowotworowa, chemioterapia (patrz punkt 4.5), radioterapia, leczenie kortykosteroidami, palenie tytoniu
- choroby zębów w wywiadzie, nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne i źle dopasowane protezy zębowe.

U pacjentów z występującymi jednocześnie czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego, uwzględniającego zasady prawidłowej profilaktyki stomatologicznej.

Jeśli to możliwe, w trakcie leczenia należy unikać u tych pacjentów inwazyjnego leczenia stomatologicznego. U pacjentów, u których stwierdzono martwicę kości szczęki w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzyć przebieg choroby. Brak dostępnych danych, które wskazywałyby, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami w razie konieczności wykonania zabiegu stomatologicznego zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki. Lekarz powinien ustalić indywidualny plan leczenia każdego pacjenta w oparciu o ocenę stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka terapii.

Ból mięśniowo-szkieletowy

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy. Jednak takie doniesienia nie były częste. Objawy mogą wystąpić po różnym czasie: od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Większość pacjentów odczuwała złagodzenie objawów po zakończeniu leczenia. U części pacjentów wystąpił nawrót objawów po ponownym zastosowaniu kwasu zoledronowego lub innego bisfosfonianu.

Nietypowe złamania kości udowej

Opisywano występowanie nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej podczas leczenia bisfosfonianami, zwłaszcza u pacjentów leczonych długotrwale z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą wystąpić w każdym miejscu wzdłuż całego trzonu kości udowej, od bezpośrednio poniżej krętarza mniejszego kości udowej do okolicy nadkłykciowej. Złamania takie występują w wyniku nieznacznego urazu lub nawet bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub okolicy pachwinowej, często związany z cechami obrazowymi złamania zmęczeniowego, na tygodnie lub miesiące przed stwierdzeniem pełnego złamania kości udowej. Opisane złamania są często obustronne, dlatego u pacjentów leczonych bisfosfonianami, z utrzymującym się złamaniem trzonu kości udowej należy kontrolować stan kości przeciwstronnej. Opisywano również słabe gojenie się takich złamań. Jeśli podejrzewane jest atypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć przerwanie leczenia bisfosfonianem na czas oceny stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka dla danego przypadku.

Pacjentom otrzymującym bisfosfonian należy zalecić zgłaszanie każdego przypadku bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny, a u każdego pacjenta z takimi objawami należy sprawdzić, czy nie nastąpiło niepełne złamanie kości udowej.

Hipokalcemia

U pacjentów leczonych kwasem zoledronowym opisywano występowanie hipokalcemii. Ciężka hipokalcemia powodowała zaburzenia rytmu serca i neurologiczne działania niepożądane (w tym drgawki, niedoczulicę i tężyczkę). Istnieją doniesienia o wymagających hospitalizacji przypadkach ciężkiej hipokalcemii. W niektórych przypadkach hipokalcemia może stanowić zagrożenie dla życia (patrz punkt 4.8). Zaleca się ostrożność podczas stosowania kwasu zoledronowego z produktami leczniczymi wywołującymi hipokalcemię ze względu na możliwość działania synergicznego i, w konsekwencji, znacznej hipokalcemii (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem stosowania kwasu zoledronowego należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i w razie konieczności wyrównać hipokalcemię. Pacjent powinien otrzymywać odpowiednią ilość wapnia i witaminy D.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że praktycznie nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych, w których kwas zoledronowy podawany był jednocześnie 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 i w warunkach *in vitro* nie hamuje aktywności ludzkich enzymów cytochromu P450 (patrz punkt 5.2), ale nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych dotyczących interakcji.

Zaleca się ostrożność, jeśli bisfosfoniany podawane są jednocześnie z antybiotykami z grupy aminoglikozydów, z kalcytoniną lub diuretykami pętlowymi, gdyż mogą one mieć działanie addycyjne, w wyniku czego mniejsze stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się przez okres dłuższy niż wymagany (patrz punkt 4.4).

Wskazana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwasu zoledronowego z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi. Podczas leczenia należy również zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia hipomagnezemii.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie kwasu zoledronowego w skojarzeniu z talidomidem może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwasu zoledronowego i leków o działaniu antyangiogennym ze względu na zwiększoną częstość przypadków martwicy kości szczęki.

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 zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz nie należy stosować w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy odradzić zajście w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas zoledronowy przenika do mleka kobiecego. Stosowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Kwas zoledronowy badano na szczurach w poszukiwaniu możliwych działań niepożądanych na płodność rodziców i pokolenia F1. Obserwowano nasilenie farmakologicznych działań kwasu zoledronowego, co przypisywano jego hamującemu wpływowi na metabolizm wapnia w kościach, powodującemu hipokalcemię okołoporodową (skutek działania bisfosfonianów, jako klasy leków), dystocję 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 lub obsługiwanie maszyn. Dlatego pacjenci leczeni kwasem zoledronowym powinni zachować ostrożność podczas wykonywania tych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

Następujące zaburzenia 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, śródmiąższowa choroba płuc. Częstość każdego z tych działań przedstawiono w tabeli 1.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tabeli 1 pochodzą z badań klinicznych i doniesień postmarketingowych po stosowaniu (głównie długotrwałym) kwasu zoledronowego w dawce 4 mg.

Tabela 1

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z częstością (najczęściej występujące podano jako pierwsze). Zastosowano następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	Niedokrwistość
Niezbyt często:	Małopłytkowość, leukopenia
Rzadko:	Pancytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często:	Reakcja nadwrażliwości
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Rzadko:	Splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność
Bardzo rzadko:	Drgawki, niedoczulica i tężyczka (w wyniku hipokalcemii)
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	Zapalenie spojówek
Niezbyt często:	Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu
Rzadko:	Zapalenie błony naczyniowej oka
Bardzo rzadko:	Zapalenie nadtwardówki
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często:	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, niedociśnienie prowadzące do omdlenia lub zapaści krążeniowej
Rzadko:	Bradykardia, zaburzenia rytmu serca (w wyniku hipokalcemii)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli
Rzadko:	Śródmiąższowa choroba płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często:	Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt
Niezbyt często:	Biegunka, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często:	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), nasilone pocenie się
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	Ból kości, ból mięśni, ból stawów, uogólniony ból
Niezbyt często:	Skurcze mięśni, martwica kości szczęki
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Często:	Zaburzenia czynności nerek
Niezbyt często:	Ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne (w tym uczucie zmęczenia, dreszcze, złe samopoczucie i nagłe zaczerwienienie)

Niezbyt często:	Astenia, obrzęki obwodowe, reakcja w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, podrażnienie, obrzęk, stwardnienie), ból w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna/wstrząs, pokrzywka
Rzadko:	Zapalenie i obrzęk stawów, jako objawy reakcji ostrej fazy
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Bardzo często:	Hipofosfatemia
Często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia
Niezbyt często:	Hipomagnezemia, hipokaliemia
Rzadko:	Hiperkaliemia, hipernatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie kwasu zoledronowego było związane ze zgłoszeniami 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 lite (3,2%). Do czynników mogących zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należy odwodnienie, istniejące zaburzenia czynności nerek, wielokrotne cykle leczenia kwasem zoledronowym lub innymi bisfosfonianami, a także jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych lub krótszego czasu infuzji niż obecnie zalecany. Pogorszenie czynności nerek, progresję do niewydolności nerek lub do dializowania notowano u pacjentów, którzy otrzymali początkową dawkę lub pojedynczą dawkę wynoszącą 4 mg kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Opisywano przypadki martwicy kości (głównie szczęki i szczęki), głównie u pacjentów z rakiem, leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak kwas zoledronowy. U wielu z tych pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku, i większość tych doniesień dotyczy pacjentów z rozpoznaniem raka, po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych. Istnieje szereg udokumentowanych czynników ryzyka martwicy kości szczęki i szczęki, w tym rozpoznanie raka, jednoczesne stosowanie innych terapii (np. chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów) oraz obecność współistniejących chorób (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenie, istniejąca wcześniej choroba jamy ustnej). Wprawdzie nie ustalono związku przyczynowego, ale zaleca się unikanie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej ze względu na możliwość wydłużenia procesu gojenia (patrz punkt 4.4).

Migotanie przedsionków

W jednym 3-letnim, randomizowanym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego w dawce 5 mg podawanego raz na rok i porównywano go z placebo w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej (ang. PMO - postmenopausal osteoporosis). Ogólna częstość migotania przedsionków u pacjentów otrzymujących 5 mg kwasu zoledronowego wyniosła 2,5% (96 spośród 3862), a u pacjentów otrzymujących placebo 1,9% (75 spośród 3852). Częstość ciężkich działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków wyniosła 1,3% (51 spośród 3862) i 0,6% (22 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących, odpowiednio, kwas zoledronowy i placebo. Dysproporcji obserwowanej w tym badaniu nie stwierdzano w innych badaniach z kwasem zoledronowym, także w badaniach z kwasem zoledronowym w dawce 4 mg podawanych pacjentom onkologicznym co 3-4 tygodnie. Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną częstość migotania przedsionków w tym jednym badaniu klinicznym nie jest znany.

Reakcja ostrej fazy

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

Nietypowe złamania kości udowej

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania (występujące rzadko): nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane bisfosfonianów, jako klasy leków).

Działania niepożądane związane z hipokalcemią

Hipokalcemia jest istotnym rozpoznanym ryzykiem związanym ze stosowaniem kwasu zoledronowego w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd danych z badań klinicznych i z okresu po wprowadzeniu kwasu zoledronowego do obrotu pozwala na potwierdzenie związku między leczeniem kwasem zoledronowym a notowanymi przypadkami hipokalcemii i wywołanymi nią zaburzeniami rytmu serca. Ponadto dowiedziony został związek między hipokalcemią i spowodowanymi nią zaburzeniami neurologicznymi, 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

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące ostrego przedawkowania kwasu zoledronowego jest ograniczone. Zgłaszano omyłkowe podanie dawek wynoszących do 48 mg kwasu zoledronowego. Należy uważnie kontrolować stan pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane (patrz punkt 4.2), gdyż obserwowano zaburzenia czynności nerek (w tym niewydolność nerek) oraz nieprawidłowe stężenia elektrolitów w surowicy (w tym wapnia, fosforu i magnezu). W razie hipokalcemii należy podać glukonian wapnia w infuzji, zależnie od wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu kostnego; bisfosfoniany.
Kod ATC: M05BA08

Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty.

Wybiórcze działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm molekularny 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 właściwości przeciwnowotworowe, które mogą przyczyniać się do jego ogólnej skuteczności w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach nieklinicznych wykazano następujące właściwości:

- *in vivo*: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, czyniąc go mniej podatnym na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne 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 ślepą 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 średni czas (mediana) 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 o 36% ryzyka rozwoju SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Pacjenci otrzymujący kwas zoledronowy w dawce 4 mg zgłaszali mniejsze nasilenie bólu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, a różnica osiągnęła istotność statystyczną w 3., 9., 21. i 24. miesiącu. U mniejszej liczby pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg wystąpiły patologiczne złamania. Skutki leczenia były słabiej wyrażone u pacjentów z uszkodzeniami blastycznymi. Dane dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 2.

W drugim badaniu obejmującym guzy lite inne niż rak piersi lub gruczołu krokowego, kwas zoledronowy w dawce 4 mg istotnie zmniejszał liczbę pacjentów z SRE, wydłużał średni czas (mediana) do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o ponad 2 miesiące i zmniejszał SMR. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała zmniejszenie o 30,7% ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Dane dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 2: Dane dotyczące 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	214	208	214	208	214	208
Odsetek pacjentów z SRE (%)	38	49	17	25	26	33
wartość p	0,028		0,052		0,119	
Mediana czasu do wystąpienia SRE (dni)	488	321	NO	NO	NO	640
wartość p	0,009		0,020		0,055	
Wskaźnik chorobowości kostnej (SMR)	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
wartość p	0,005		0,023		0,060	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnych zdarzeń ** (%)	36	-	ND	ND	ND	ND
wartość p	0,002		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 3: Dane dotyczące skuteczności (guzy lite inne niż rak piersi lub rak gruczołu krokowego)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Napromienianie kości	
	Kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	Kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	Kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Odsetek pacjentów z SRE (%)	39	48	16	22	29	34
wartość p	0,039		0,064		0,173	
Mediana czasu do wystąpienia SRE (dni)	236	155	NO	NO	424	307
wartość p	0,009		0,020		0,079	
Wskaźnik chorobowości kostnej (SMR)	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
wartość p	0,012		0,066		0,099	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnych zdarzeń ** (%)	30,7	-	ND	ND	ND	ND
wartość p	0,003		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 III fazy z podwójnie ślełą próbą, porównywano skuteczność kwasu zoledronowego w dawce 4 mg lub pamidronianu w dawce 90 mg co 3 do 4 tygodni u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub rakiem piersi, u których wystąpiło co najmniej jedno uszkodzenie kości. Wyniki badania wykazały porównywalną skuteczność kwasu zoledronowego w dawce 4 mg i pamidronianu (Pam) w dawce 90 mg w zapobieganiu SRE. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała znaczące zmniejszenie (o 16%) ryzyka SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi pamidronian. Dane dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Dane dotyczące skuteczności (pacjenci z rakiem piersi i ze 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	561	555	561	555	561	555
Odsetek pacjentów z SRE (%)	48	52	37	39	19	24
wartość p	0,198		0,653		0,037	
Mediana czasu do wystąpienia SRE (dni)	376	356	NO	714	NO	NO
wartość p	0,151		0,672		0,026	

Wskaźnik chorobowości kostnej (SMR)	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
wartość p	0,084		0,614		0,015	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnych zdarzeń ** (%)	16	-	ND	ND	ND	ND
wartość p	0,030		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

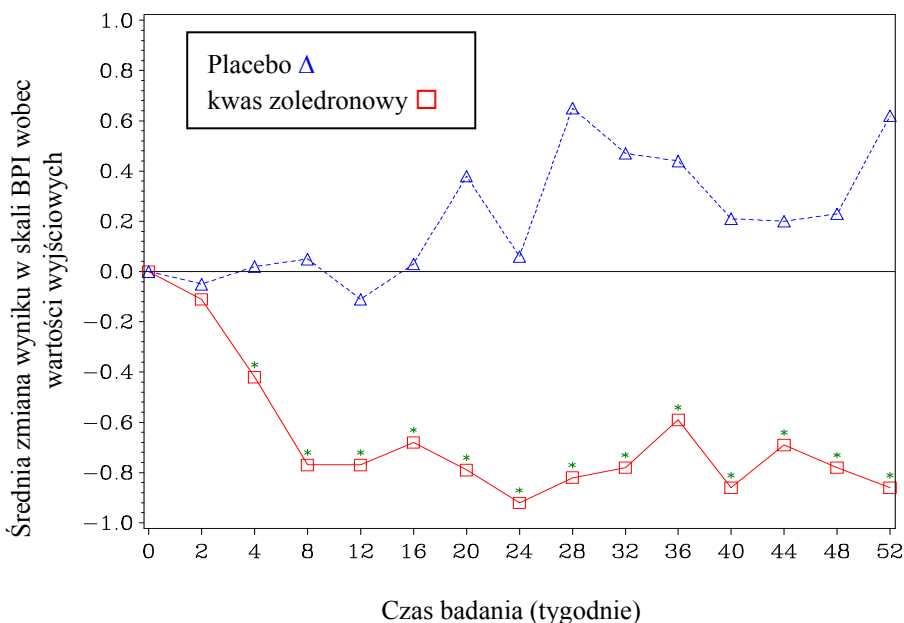
Kwas zoledronowy w dawce 4 mg badano również w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepa próbą u 228 pacjentek z udokumentowanymi przerzutami raka piersi do kości. Celem badania była ocena wpływu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg na wskaźnik częstości powikłań kostnych, obliczanych jako całkowita liczba powikłań kostnych (z wyjątkiem hiperkalcemii oraz po uwzględnieniu wcześniejszych złamań) podzielona przez całkowity okres ryzyka. Pacjentki otrzymywały przez rok co cztery tygodnie kwas zoledronowy w dawce 4 mg lub placebo. Pacjentki przydzielono do równych liczebnie grup otrzymujących kwas zoledronowy lub placebo.

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

W grupie kwasu zoledronowego obserwowano statystycznie istotną poprawę nasilenia bólu (oceniańego przy użyciu skali pomiaru bólu Brief Pain Inventory, BPI) po 4 tygodniach oraz w każdym kolejnym punkcie czasowym badania, w porównaniu z placebo (rycina 1). Wynik punktowy oceny bólu w grupie kwasu zoledronowego utrzymywał się poniżej wartości wyjściowych, a zmniejszeniu nasilenia bólu towarzyszyła tendencja obniżenia wyniku punktowego dotyczącego zużycia środków przeciwbólowych.

Rycina. 1:

Średnie zmiany wyniku w skali BPI wobec wartości wyjściowych. Statystycznie istotne różnice zaznaczono (* $p < 0,05$) dla porównania między grupami terapii (4 mg kwasu zoledronowego vs. placebo)

Wyniki badań klinicznych w leczeniu TIH

Badania kliniczne dotyczące hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH) wykazały, że działanie kwasu zoledronowego charakteryzuje zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy i jego wydalania przez nerki. W badaniach I fazy dotyczących ustalania dawki u pacjentów z lekką do umiarkowanej hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH) skuteczne dawki mieściły się w zakresie około 1,2-2,5 mg.

W celu porównania skuteczności kwasu zoledronowego w dawce 4 mg i pamidronianu w dawce 90 mg, połączono wyniki dwóch podstawowych, wielośrodkowych badań u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH), poddając je zaplanowanej analizie. Skorygowane względem albumin 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 5: Odsetek całkowitych odpowiedzi uzyskanych w poszczególnych dniach leczenia, w połączonych badaniach dotyczących TIH

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

Mediana czasu do normalizacji stężenia wapnia w surowicy (normokalcemii) wynosiła 4 dni. Mediana czasu do ponownego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albuminy ($\geq 2,9$ mmol/l) wynosiła 30 do 40 dni u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i 17 dni u pacjentów otrzymujących 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 dwiema dawkami kwasu zoledronowego.

W badaniach klinicznych kwas zoledronowy w dawce 8 mg podano ponownie 69 pacjentom

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

W badaniach klinicznych u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH) ogólny profil bezpieczeństwa wśród pacjentów wszystkich trzech grup terapeutycznych (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 (OI) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat

Skuteczność 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 przyjmowali 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/kg mc. (maksymalnie do 0,35 mg na pojedynczą dawkę), a pacjentom w wieku od 3 do 17 lat podawano co 3 miesiące kwas zoledronowy w dawce 0,05 mg/kg mc. (maksymalnie do 0,83 mg na pojedynczą dawkę). Przeprowadzono przedłużenie badania w celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa ogólnego i bezpieczeństwa dla nerek po zastosowaniu kwasu zoledronowego raz lub dwa razy w roku przez dalsze 12 miesięcy u dzieci, które ukończyły roczne leczenie albo kwasem zoledronowym, albo pamidronianem w badaniu głównym.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była procentowa zmiana wobec wartości wyjściowych w gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego (BMD) po 12 miesiącach leczenia. Szacunkowe wyniki leczenia dla BMD były podobne, ale badanie nie było wystarczająco dobrze zaprojektowane, aby wykazać nie mniejszą skuteczność kwasu zoledronowego. W szczególności nie było oczywistych dowodów na skuteczność w 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 z 12% i 5% pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości leczonych pamidronianem, bez względu na rodzaj choroby i związek przyczynowy, ale ogólna liczba złamań była porównywalna u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i pamidronianem: 43% (32/74) vs. 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 zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane uszeregowane według częstości przedstawiono w tabeli 6. Zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 6: Działania niepożądane obserwowane 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 kończyn, bóle stawów, bóle mięśni i kości
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% poddano ocenie medycznej i wykazano, że przypadki te są zgodne z dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa stosowania 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 wyraźniejszym 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 kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pojedyncze lub wielokrotne 5-minutowe i 15-minutowe infuzje kwasu zoledronowego w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg u 64 pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości dostarczyły następujące dane farmakokinetyczne.

Po rozpoczęciu infuzji stężenie kwasu zoledronowego w osoczu gwałtownie zwiększa się, osiągając stężenie maksymalne pod koniec infuzji, a następnie obserwuje się szybkie zmniejszenie stężenia leku do <10% wartości maksymalnej po 4 godzinach i <1% wartości maksymalnej po 24 godzinach. Później następuje długi czas, kiedy przed podaniem w 28. dniu drugiej infuzji obserwuje się bardzo małe stężenia kwasu zoledronowego, nieprzekraczające 0,1% wartości maksymalnej.

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

Zmienność międzyosobnicza parametrów farmakokinetycznych kwasu zoledronowego była duża, tak jak w przypadku innych bisfosfonianów.

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dla kwasu zoledronowego u 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 wydalano się z kałem, co wskazuje, że wątroba nie odgrywa istotnej roli w farmakokinetyce kwasu zoledronowego.

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego był skorelowany z klirensiem kreatyniny. Klirens nerkowy stanowi $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, którego średnia wartość u 64 badanych pacjentów z rakiem wynosiła 84 ± 29 ml/min (w zakresie od 22 do 143 ml/min). Analiza populacyjna wykazała, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny 20 ml/min (ciężkie zaburzenia czynności nerek) lub 50 ml/min (umiarkowane zaburzenia czynności nerek) przewidywany klirens kwasu zoledronowego powinien wynosić odpowiednio 37% lub 72% klirensu u pacjenta, którego klirensiem kreatyniny wynosi 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 małe powinowactwo do elementów morfotycznych krwi, a średni współczynnik krew/osocze ma wartość 0,59 w zakresie stężeń od 30 ng/ml do 5000 ng/ml. Wiązanie z białkami osocza jest małe: niezwiązana frakcja stanowi od 60% do 77% przy stężeniu kwasu zoledronowego, odpowiednio, 2 ng/ml i 2000 ng/ml.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane farmakokinetyczne u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości wskazują na podobną farmakokinetykę kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 3 do 17 lat i u pacjentów dorosłych po podaniu podobnej dawki w mg/kg mc. Wydaje się, że wiek, masa ciała, płeć i klirens kreatyniny nie mają wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na kwas zoledronowy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

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

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

Najczęściej obserwowanym działaniem po podaniu wielokrotnym niemal wszystkich badanych dawek było zwiększenie pierwotnej warstwy gąbczastej przynasad kości długich u zwierząt w okresie wzrostu. Zjawisko to odzwierciedla farmakologiczne działanie kwasu zoledronowego, polegające na zahamowaniu procesu resorpcji kości.

W długookresowych badaniach na zwierzętach z wielokrotnym podawaniem pozajelitowym margines bezpieczeństwa w odniesieniu do wpływu na nerki był wąski. Jednak skumulowane wyniki badania największych dawek niepowodujących działań niepożądanych (ang. NOAEL - No adverse event level) po podaniu jednorazowym (1,6 mg/kg mc.) i podawaniu wielokrotnym w czasie do jednego miesiąca (0,06-0,6 mg/kg mc./dobę), nie wykazały wpływu na nerki przy dawkach równych lub większych od największej proponowanej dawki terapeutycznej u ludzi. W badaniach narażenia długotrwałego po podaniu dawek z przedziału największej proponowanej dawki terapeutycznej dla ludzi kwas zoledronowy działał toksycznie na inne narządy, w tym na przewód pokarmowy, wątrobę, śledzionę i płuca, a także w miejscu podania dożylnego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Kwas zoledronowy podawany podskórnie szczurom w dawkach $\geq 0,2$ mg/kg mc. wykazywał działanie teratogenne. Chociaż nie obserwowano działania teratogenne lub toksyczne na płód u królików, jednak stwierdzano toksyczne działanie u matek. U szczurów podanie najmniejszej badanej dawki

(0,01 mg/kg mc.) powodowało dystocję.

Genotoksyczność i rakotwórczość

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Nie mieszać produktu leczniczego z żadnymi roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne dwuwartościowe kationy (takimi jak mleczanowy roztwór Ringera) i podawać go jako pojedynczy roztwór dożylny przez oddzielną linię infuzyjną.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu produkt leczniczy należy użyć natychmiast. Wszelkie niewykorzystane resztki należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Przechowywanie odtworzonego roztworu do infuzji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowa fiolka o pojemności 5 ml z bezbarwnego kopolimeru cykloolefiny z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem oraz aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym elementem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 1, 4 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

5 ml koncentratu pobrane z jednej fiołki lub inna wymagana jego objętość musi być przed podaniem rozcieńczona w 100 ml niezawierającego wapnia roztworu do infuzji (0,9% (w/v) roztworu sodu chlorku lub 5% (w/v) roztworu glukozy).

Dodatkowe informacje na temat postępowania z produktem Zoledronic acid Sandoz, w tym wskazówki dotyczące przygotowania zmniejszonych dawek, znajdują się w punkcie 4.2.

Podczas przygotowywania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki. Produkt leczniczy

przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy stosować wyłącznie przezroczyste roztwory, bez wytrąconych cząstek i zabarwienia.

Zaleca się pracownikom służby zdrowia, aby nie wylewali niewykorzystanych resztek produktu leczniczego Zoledronic acid Sandoz do kanalizacji.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20753

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO