

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

W jednej fiołce zawierającej 5 ml koncentratu znajdują się 4 mg kwasu zoledronowego (*Acidum zoledronicum*), co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

Jeden ml koncentratu zawiera 0,8 mg kwasu zoledronowego (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty i bezbarwny roztwór

Zakres pH: 5,7–6,7

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie powikłaniom kostnym (do których zalicza się: złamania patologiczne, kompresyjne złamania kręków, konieczność zastosowania radioterapii lub wykonania zabiegu operacyjnego w obrębie układu kostnego, hiperkalcemię w przebiegu choroby nowotworowej) u dorosłych pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi przebiegającymi z zajęciem układu kostnego.
- Leczenie hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi przebiegającymi z zajęciem układu kostnego

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi przebiegającymi z zajęciem układu kostnego wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni.

U pacjentów powinno się też stosować doustną suplementację wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminy D w ilości 400 j.m./dobę.

Podejmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym należy uwzględnić fakt, iż efekt terapeutyczny pojawia się dopiero po 2–3 miesiącach.

Leczenie hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka w leczeniu hiperkalcemii (definiowanej jako stężenie wapnia w surowicy skorygowanego o wapń związany z albuminami wynoszące $\geq 12,0$ mg/dl, czyli $\geq 3,0$ mmol/l) to 4 mg kwasu zoledronowego podane jednorazowo.

Zaburzenia czynności nerek

Hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej

Zastosowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Generics u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć wyłącznie po dokonaniu oceny związanych z tym zagrożeń i korzyści. W badaniach klinicznych wyłączono z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 400 $\mu\text{mol/l}$, czyli 4,5 mg/dl. Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest mniejsze od 400 $\mu\text{mol/l}$, czyli 4,5 mg/dl (patrz punkt 4.4).

Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi przebiegającymi z zajęciem układu kostnego

Rozpoczynając stosowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Generics u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym lub z przerzutami nowotworów litych do kości, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny (CLcr). CLcr oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcrofta-Gaulta.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Generics nie jest wskazany do stosowania u pacjentów ze stwierdzanymi przed rozpoczęciem leczenia ciężkimi zaburzeniami czynności nerek definiowanymi w tej populacji pacjentów jako wartość CLcr poniżej 30 ml/min. Z udziału w badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Zoledronic acid Generics wyłączono pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 265 $\mu\text{mol/l}$, czyli 3,0 mg/dl.

U pacjentów z przerzutami do kości i stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, definiowanymi w tej populacji pacjentów jako wartość CLcr mieszcząca się w zakresie 30–60 ml/min, zaleca się zmniejszenie dawkowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Generics (por. punkt 4.4):

Wyściowy klirens kreatyniny [ml/min]	Zalecana dawka produktu leczniczego Zoledronic acid Generics*
>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 zmniejszonych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 75 ml/min.

Po włączeniu produktu leczniczego Zoledronic acid Generics stężenie kreatyniny w surowicy należy oznaczać przed podaniem każdej następnej dawki, a podawanie omawianego produktu leczniczego

należy przerwać, jeśli stwierdzi się pogorszenie czynności nerek. W badaniach klinicznych pogorszenie czynności nerek definiowano w następujący sposób:

- w przypadku pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy (<1,4 mg/dl, czyli <124 μmol/l) — zwiększenie o 0,5 mg/dl, czyli 44 μmol/l;
- w przypadku pacjentów ze zwiększonym wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy (>1,4 mg/dl, czyli >124 μmol/l) — zwiększenie o 1,0 mg/dl, czyli 88 μmol/l.

W badaniach klinicznych podawanie produktu leczniczego Zoledronic acid Generics wznawiano tylko wówczas, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej ±10% (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem leczniczym Zoledronic acid Generics należy wznawiać od tej samej dawki, jaką stosowano w momencie przerwania leczenia.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Generics, rozcieńczony następnie w 100 ml (patrz punkt 6.6), należy podawać w pojedynczym wlewie dożylnym trwającym co najmniej 15 minut.

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

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zoledronic acid Generics

Pobrać odpowiednią objętość koncentratu, zgodnie z ustalonym dawkowaniem:

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

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Pobrany koncentrat należy rozcieńczyć w 100 ml chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub w roztworze glukozy o stężeniu 5% w/v. Dawkę tę należy podać w pojedynczym wlewie dożylnym trwającym co najmniej 15 minut.

Nie należy mieszać produktu leczniczego Zoledronic acid Generics z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak mleczan Ringera, i należy go podawać jako pojedynczy wlew dożylny przez oddzielną linię infuzyjną.

Należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjentów przed i po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Generics.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentów należy zbadać przed podaniem produktu leczniczego Zoledronic acid Generics, aby upewnić się, że są odpowiednio nawodnieni.

Należy unikać przewodnienia u pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia 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. W przypadku wystąpienia hipokalcemii, hipofosfatemii lub hipomagnezemii, może być konieczne wprowadzenie krótkotrwałej suplementacji. Pacjenci z nieleczoną hiperkalcemią mają z reguły w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek, dlatego u takich pacjentów należy rozważyć uważne monitorowanie czynności nerek.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Generics zawiera tę samą substancję czynną co produkt Zoledronic acid 5 mg/ml, który jest stosowany w leczeniu osteoporozy i choroby Pageta. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic acid Generics nie powinni jednocześnie otrzymywać żadnego innego produktu leczniczego zawierającego kwas zoledronowy ani innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych produktów leczniczych nie są znane.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej oraz z cechami pogorszenia czynności nerek należy poddać odpowiedniej ocenie pod kątem tego, czy potencjalne korzyści wynikające z podawania produktu leczniczego Zoledronic acid Generics przewyższają możliwe ryzyko.

Podejmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym należy uwzględnić fakt, iż efekt terapeutyczny pojawia się dopiero po 2-3 miesiącach.

Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności nerek w związku ze stosowaniem kwasu zoledronowego. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenia czynności nerek istniejące przed rozpoczęciem leczenia, przebycie wielu cykli leczenia za pomocą kwasu zoledronowego i innych bisfosfonianów oraz zastosowanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym. Choć ryzyko to jest zmniejszone przy stosowaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg podawanej w ciągu 15 minut, to nadal w tych przypadkach może wystąpić pogorszenie czynności nerek. Przypadki pogorszenia czynności nerek, progresji do niewydolności nerek i konieczności wdrożenia dializoterapii opisywano u pacjentów, którzy otrzymali kwas zoledronowy w dawce początkowej lub dawce jednorazowej wynoszącej 4 mg. Choć zdarza się to dużo rzadziej, to u niektórych pacjentów przewlekłe otrzymujących kwas zoledronowy w dawkach zalecanych w celu zapobiegania powikłaniom kostnym może dochodzić do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy.

Przed podaniem każdej kolejnej dawki kwasu zoledronowego należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Rozpoczynając leczenie u pacjentów z przerzutami do kości oraz łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się podawanie mniejszych dawek kwasu zoledronowego. U pacjentów z cechami pogorszenia czynności nerek podczas leczenia podawanie kwasu zoledronowego należy wstrzymać. Leczenie powinno się wznowić jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy powróci do wartości wyjściowych z 10% odchyleniem. Leczenie kwasem zoledronowym należy wznowiać od tej samej dawki, jaką stosowano w momencie przerwania leczenia.

Ze względu na potencjalny wpływ kwasu zoledronowego na czynność nerek, brak szczegółowych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności (które w badaniach klinicznych definiowano jako stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące $\geq 400 \mu\text{mol/l}$, czyli $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ w przypadku pacjentów z hiperkalcemią

w przebiegu chorób nowotworowych i $\geq 265 \mu\text{mol/l}$, czyli $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ w przypadku pacjentów z nowotworami złośliwymi przebiegającymi z zajęciem układu kostnego), a także ograniczone jedynie dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z wyjściowymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), nie zaleca się stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Ze względu na to, że dostępne są ograniczone jedynie dane kliniczne na temat pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie można podać żadnych konkretnych zaleceń dla tej populacji chorych.

Martwica kości szczęk

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

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

Dokonując oceny indywidualnego ryzyka wystąpienia ONJ należy wziąć pod uwagę następujące czynniki::

- siła działania bisfosfonianu (większe ryzyko występuje po podaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko występuje w przypadku podania pozajelitowego) i dawkę skumulowaną, bifosfonianu,
- rozpoznanie raka, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia), palenie tytoniu,
- leczenie skojarzone: chemioterapia, inhibitory angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapia głowy i szyi, leczenie kortykosteroidami,
- choroby zębów w przeszłości, nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcję zębów) i źle dopasowane protezy zębowe.

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, przechodzenia rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub brak gojenia się owrzodzenia albo obecność wydzieliny podczas leczenia kwasem zoledronowym.

W trakcie leczenia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim do podania leku. Jeśli podczas terapii bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki, przeprowadzenie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej może przyczynić się do nasilenia tego stanu. W przypadku pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych nie istnieją dane, które potwierdziłyby, że przerwanie leczenia bisfosfonianem zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.

Plan 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.

Bóle mięśniowo-kostne

W okresie porejestacyjnym opisywano u pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy przypadki ciężkich i sporadycznie powodujących niesprawność bólów kostnych, stawowych i(lub) mięśniowych.

Przypadki te nie były jednak częste. Czas od rozpoczęcia przyjmowania omawianego produktu leczniczego do pojawienia się wspomnianych objawów był różny i wahał się od jednego dnia do kilku miesięcy. U większości pacjentów objawy te ustąpiły po przerwaniu stosowania omawianego produktu leczniczego. U części pacjentów doszło do nawrotu objawów, kiedy kwas zoledronowy został wznowiony lub kiedy inny bisfosfonian został włączony.

Nietypowe złamania kości udowej

Opisywano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Do tych poprzecznych lub krótkich skośnych złamań może dochodzić w dowolnym miejscu kości udowej pomiędzy miejscem zlokalizowanym tuż pod krętarzem mniejszym a miejscem zlokalizowanym tuż nad okolicą nadkłykciową. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie, przy czym w badaniach obrazowych, często na kilka tygodni lub miesięcy przed zgłoszeniem się do lekarza z całkowitym złamaniem kości udowej, widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u pacjentów leczonych bisfosfonianami, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w kończynie przeciwległej. Opisywano przypadki słabego gojenia się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny korzyści i ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu zakończenia pełnej diagnostyki.

Pacjentów należy pouczyć, aby w trakcie stosowania bisfosfonianów zgłaszali wszelkie bóle uda, biodra czy pachwiny, a każdy pacjent zgłaszający się z tymi objawami do lekarza powinien zostać poddany diagnostyce w kierunku niepełnego złamania kości udowej.

Hipokalcemia

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

Produkt leczniczy Zoledronic acid Generics zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (2,14 mg) sodu w jednej dawce, co oznacza, że może być uznany za praktycznie wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych, w których kwas zoledronowy podawany był równocześnie z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi, diuretykami, antybiotykami i lekami przeciwbólowymi, nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji. Kwas zoledronowy nie wykazuje istotnego wiązania z białkami osocza i nie hamuje aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450 *in vitro* (patrz punkt 5.2), ale nie przeprowadzono żadnych formalnych badań klinicznych dotyczących interakcji.

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

Wskazana jest ostrożność w czasie równoczesnego stosowania kwasu zoledronowego z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi. Podczas stosowania omawianego produktu leczniczego należy też zwrócić uwagę na możliwość powstania hipomagnezemii.

U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym ryzyko pogorszenia czynności nerek może zwiększać się wówczas, gdy kwas zoledronowy podawany jest w skojarzeniu z talidomidem.

Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy podaje się kwas zoledronowy z lekami antyangiogennymi, 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 nad wpływem kwasu zoledronowego na płodność zwierząt wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu leczniczego Zoledronic acid Generics nie należy stosować w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić unikanie zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

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

Płodność

Kwas zoledronowy badano na szczurach w poszukiwaniu możliwych działań niepożądanych na płodność rodziców i pokolenia F1. Obserwowano nasilenie farmakologicznych efektów działania kwasu zoledronowego, co uznano za mające związek z hamowaniem przez ten związek metabolizmu wapnia w tkance kostnej prowadzącym do hipokalcemii okołoporodowej (jest to efekt wspólny wszystkich leków z grupy bisfosfonianów), dystocji oraz przedwczesnego zakończenia badania. Wyniki te uniemożliwiły zatem definitywne ustalenie wpływu kwasu zoledronowego na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego często zgłaszano występowanie reakcji ostrej fazy z takimi objawami, jak bóle kostne, gorączka, uczucie zmęczenia, bóle stawowe, bóle mięśniowe, dreszcze i zapalenie stawów z obrzękiem, przy czym objawy te zazwyczaj ustępowały w ciągu kilku dni (patrz opis wybranych działań niepożądanych).

Do ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem kwasu zoledronowego w zarejestrowanych wskazaniach należą: zaburzenia czynności nerek, martwica kości szczęk, reakcja ostrej fazy, hipokalcemia, migotanie przedsionków, anafilaksja, choroba śródmiąższowa płuc. Częstość występowania każdego z tych działań przedstawiono w Tabeli 1.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej w Tabeli 1 działania niepożądane stwierdzano w badaniach klinicznych oraz w zgłoszeniach składanych w okresie porejestacyjnym i dotyczyły one głównie przypadków przewlekłego stosowania kwasu zoledronowego w dawce 4 mg.

Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęstsze z nich wymieniając jako pierwsze i stosując następującą konwencję:

bardzo często ($\geq 1/10$),

często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznaną (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:	Reakcje nadwrażliwości
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Niezbyt często:	Lęk, zaburzenia snu
Rzadko:	Dezorientacja
<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 (wtórnie do hipokalcemii)
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	Zapalenie spojówek
Niezbyt często:	Nieostre widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie tkanek oczodołu
Rzadko:	Zapalenie błony naczyniowej oka
Bardzo rzadko:	Zapalenie nadtwardówki
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często:	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze prowadzące do omdlenia lub zapaści krążeniowej
Rzadko:	Rzadkoskurcz, arytmia serca (wtórna do 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, zaparcia, ból brzucha, dyspepsja, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często:	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowa i plamkowa), nadmierna potliwość
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	Bóle kostne, bóle mięśniowe, bóle stawowe, uogólnione dolegliwości bólowe
Niezbyt często:	Skurcze mięśni, martwica kości szczęk
<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, zespół grypopodobny (którego objawy obejmują zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie na twarzy)
Niezbyt często:	Oslabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzęk, stwardnienie), ból w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka
Rzadko:	Zapalenie stawów i obrzęk stawów jako objaw reakcji ostrej fazy
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Bardzo często:	Hipofosfatemia
Często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i mocznika we krwi, hipokalcemia
Niezbyt często:	Hipomagnezemia, hipokaliemia
Rzadko:	Hiperkaliemia, hipernatremia

Opis wybranych działań niepożądanych
Zaburzenia czynności nerek

Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności nerek w związku ze stosowaniem kwasu zoledronowego. W zbiorczej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwasu zoledronowego uzyskanych w badaniach klinicznych, w których produkt ten stosowany był w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi przebiegającymi z zajęciem układu kostnego, częstość występowania zdarzeń niepożądanych pod postacią zaburzenia czynności nerek, w przypadku których podejrzewano związek ze stosowaniem kwasu zoledronowego (działań niepożądanych), była następująca: szpiczak plazmocytowy — 3,2%, rak gruczołu krokowego — 3,1%, rak piersi — 4,3%, rak płuca i inne nowotwory lite — 3,2%. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenia czynności nerek istniejące przed rozpoczęciem leczenia, przebycie wielu cykli leczenia za pomocą kwasu zoledronowego lub innych bisfosfonianów oraz równoczesne stosowanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym bądź stosowanie krótszych czasów podawania wlewów dożylnych niż aktualnie jest to zalecane. Przypadki pogorszenia czynności nerek, progresji do niewydolności nerek i konieczności wdrożenia dializoterapii opisywano u pacjentów, którzy otrzymali kwas zoledronowy w dawce początkowej lub dawce jednorazowej wynoszącej 4 mg (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęk

Zgłaszano przypadki martwicy kości (szczęki i żuchwy), przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak kwas zoledronowy (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy i stwierdzano u nich oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku. Większość tych doniesień dotyczy pacjentów z rozpoznaniem raka, po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych.

Migotanie przedsionków

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

Reakcja ostrej fazy

To działanie niepożądane polega na występowaniu zespołu objawów takich jak gorączka, bóle mięśniowe, ból głowy, bóle kończyn, nudności, wymioty, biegunka, bóle stawów i zapalenie stawów z obrzękiem. Reakcja ostrej fazy rozwija się w ciągu ≤ 3 dni po wlewie dożylnym kwasu zoledronowego i określa się ją też takimi terminami, jak „objawy grypopodobne” czy „objawy polekowe”.

Nietypowe złamania kości udowej

W okresie rejestracyjnym stwierdzono następujące działania niepożądane (częstość – rzadko): Nietypowe podkrętarzowe złamania kości udowej i złamania trzonu kości udowej (działanie niepożądane wspólne dla wszystkich 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

PL-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

Doświadczenia kliniczne z ostrym przedawkowaniem kwasu zoledronowego są ograniczone. Opisywano przypadki niezamierzonego podania dawek do 48 mg kwasu zoledronowego. Należy dokładnie monitorować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane (patrz punkt 4.2), ponieważ obserwowano zaburzenia czynności nerek (w tym niewydolność nerek) oraz nieprawidłowe stężenia elektrolitów w surowicy (w tym wapnia, fosforu i magnezu). W przypadku hipokalcemii należy podać glukonian wapnia we wlewie dożylnym, zależnie od stanu klinicznego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA08

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

Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej.

Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości kwas zoledronowy posiada też kilka właściwości przeciwnowotworowych, które mogą przyczyniać się do jego wypadkowej skuteczności w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości:

- *in vivo*: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i działanie przeciwbólowe;
- *in vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośredni wpływ cytostatyczny i proapoptyczny na komórki nowotworowe, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne.

Wyniki badań klinicznych dotyczących zapobiegania powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi przebiegającymi z zajęciem układu kostnego

W pierwszym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z placebo w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Kwas zoledronowy w dawce 4 mg znacząco zmniejszał odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno powikłanie kostne, zwiększał medianę czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego o ponad 5 miesięcy i zmniejszał wskaźnik chorobowości kostnej, czyli częstość występowania powikłań kostnych w ciągu roku na jednego pacjenta. Analiza zdarzeń wielokrotnych wykazała zmniejszenie o 36% ryzyka wystąpienia powikłań kostnych u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Pacjenci otrzymujący kwas zoledronowy w dawce 4 mg zgłaszali mniejszy wzrost nasilenia bólu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, przy czym różnica osiągnęła istotność statystyczną w 3., 9., 21. i 24. miesiącu. Patologiczne złamania wystąpiły u mniejszej liczby pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg. Wyniki leczenia były słabiej wyrażone u pacjentów z ogniskami osteoblastycznymi. Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w tabeli 2.

W drugim badaniu obejmującym nowotwory lite inne niż rak piersi lub gruczołu krokowego kwas zoledronowy w dawce 4 mg istotnie zmniejszał odsetek pacjentów z powikłaniami kostnymi, zwiększał medianę czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego o ponad 2 miesiące i zmniejszał wskaźnik chorobowości kostnej. Analiza zdarzeń wielokrotnych wykazała zmniejszenie o 30,7% ryzyka wystąpienia powikłania kostnego u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 2. Wyniki oceny skuteczności (pacjenci z rakiem gruczołu krokowego leczeni hormonalnie)

	Dowolne SRE (+hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej)		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 powikłaniem kostnym (%)	38	49	17	25	26	33
p	0,028		0,052		0,119	
Mediana czasu do wystąpienia powikłania kostnego (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
p	0,009		0,020		0,055	
SMR	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p	0,005		0,023		0,060	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnego wystąpienia powikłania kostnego (%)	36	-	nd	nd	nd	nd

p	0,002	nd	nd
---	-------	----	----

*) Obejmuje złamania kręgów i pozostałe

**) Obejmuje wszystkie zdarzenia dotyczące układu kostnego, łączną ich liczbę, jak również czas do wystąpienia każdego z nich w badaniu

NR — mediana nie osiągnięta

nd — nie dotyczy

Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności (nowotwory lite z wyłączeniem raka piersi i gruczołu krokowego)

	<u>Dowolne powikłanie kostne (+hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Napromienianie kości</u>	
	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 powikłaniem kostnym (%)	39	48	16	22	29	34
p	0,039		0,064		0,173	
Mediana czasu do wystąpienia powikłania kostnego (dni)	236	155	NR	NR	424	307
p	0,009		0,020		0,079	
SMR	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p	0,012		0,066		0,099	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnego wystąpienia powikłania kostnego (%)	30,7	-	nd	nd	nd	nd
p	0,003		nd		nd	

*) Obejmuje złamania kręgów i pozostałe

**) Obejmuje wszystkie zdarzenia dotyczące układu kostnego, łączną ich liczbę, jak również czas do wystąpienia każdego z nich w badaniu

NR — mediana nie osiągnięta

nd — nie dotyczy

W trzecim randomizowanym badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg co 3 do 4 tygodni u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym lub rakiem piersi, u których pojawiła się co najmniej jedna zmiana kostna. Wyniki wskazują, że kwas zoledronowy w dawce 4 mg wykazywał skuteczność porównywalną z pamidronianem w dawce 90 mg w zapobieganiu powikłaniom kostnym. Analiza zdarzeń wielokrotnych wykazała zmniejszenie ryzyka o 16% ryzyka u pacjentów

otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi pamidronian. Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Wyniki oceny skuteczności (pacjenci z rakiem piersi i szpiczakiem plazmocytowym)

	<u>Dowolne SRE</u> (+hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej)		<u>Złamania*</u>		<u>Napromienianie kości</u>	
	Kwas zoledronowy 4 mg	Pamidronian 90 mg	Kwas zoledronowy 4 mg	Pamidronian 90 mg	Kwas zoledronowy 4 mg	Pamidronian 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Odsetek pacjentów z powikłaniem kostnym (%)	48	52	37	39	19	24
p	0,198		0,653		0,037	
Mediana czasu do wystąpienia powikłania kostnego (dni)	376	356	NR	714	NR	NR
p	0,151		0,672		0,026	
SMR	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p	0,084		0,614		0,015	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnego wystąpienia powikłania kostnego (%)	16	-	nd	nd	nd	nd
p	0,030		nd		nd	

*) Obejmuje złamania kręgów i pozostałe

**) Obejmuje wszystkie zdarzenia dotyczące układu kostnego, łączną ich liczbę, jak również czas do wystąpienia każdego z nich w badaniu

NR — mediana nie osiągnięta

nd — nie dotyczy

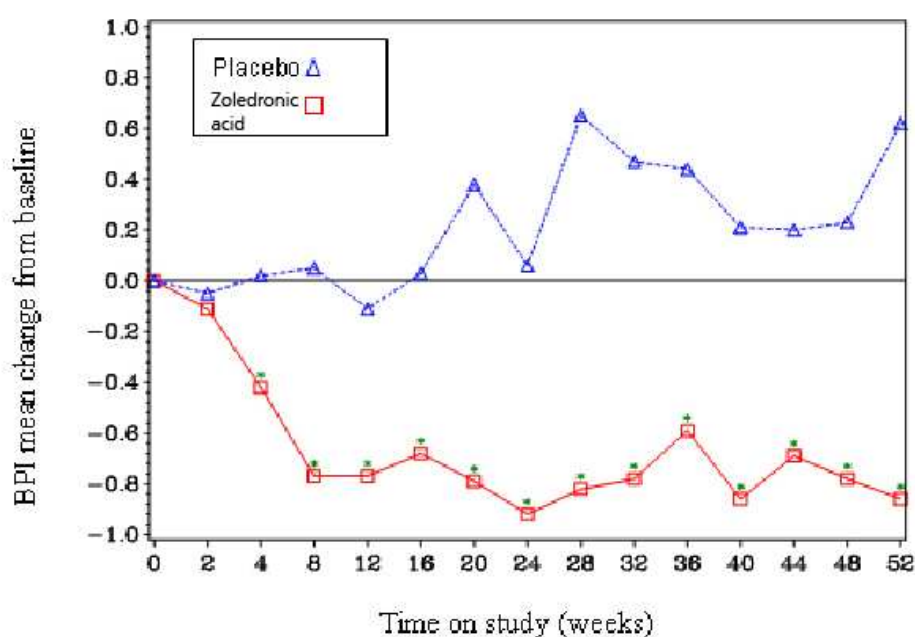
Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 228 pacjentek z udokumentowanymi przerzutami raka piersi do kości, w celu oceny wpływu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg na wskaźnik częstości występowania powikłań kostnych obliczany jako całkowita liczba powikłań kostnych (z wyjątkiem hiperkalcemii oraz po uwzględnieniu wcześniejszych złamań) podzielona przez łączną długość okresu ryzyka. Pacjentki otrzymywały kwas zoledronowy w dawce 4 mg lub placebo co cztery tygodnie przez rok. Dokonano równomiernego przydziału pacjentek do grupy kwasu zoledronowego lub do grupy placebo.

Częstość występowania powikłań kostnych (liczba zdarzeń na pacjentorok) wyniosła 0,628 dla kwasu zoledronowego i 1,096 dla placebo. Odsetek pacjentek z co najmniej jednym powikłaniem kostnym (z wyłączeniem 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 grupie kwasu zoledronowego i była istotnie wydłużona w porównaniu do placebo ($p = 0,007$). W analizie wielokrotnych zdarzeń okazało się, że kwas zoledronowy zmniejsza ryzyko powikłania kostnego o 41% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka = 0,59, $p = 0,019$).

W grupie kwasu zoledronowego obserwowano statystycznie istotną poprawę w zakresie wskaźnika nasilenia bólu [ocenianego za pomocą kwestionariusza *Brief Pain Inventory* (BPI)] po 4 tygodniach oraz w każdym kolejnym punkcie czasowym badania w porównaniu z placebo (rycina 1). Wskaźnik nasilenia bólu w grupie kwasu zoledronowego utrzymywał się poniżej wartości wyjściowych, a zmniejszeniu nasilenia bólu towarzyszyła tendencja do obniżenia wskaźnika zużycia leków przeciwbólowych.

Rycina 1. Średnia zmiana wskaźnika BPI w stosunku do wartości wyjściowych. Statystycznie istotne różnice zaznaczono ($*p < 0,05$) dla porównania między badanymi grupami (4 mg kwasu zoledronowego w porównaniu z placebo)



Wyniki badań klinicznych dotyczących leczenia hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej

W badaniach klinicznych dotyczących hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej wykazano, że wpływ kwasu zoledronowego polegał na zmniejszeniu stężenia wapnia w surowicy i wydalania wapnia z moczem. W badaniach I fazy mających na celu ustalenie optymalnej dawki, które to badania prowadzono z udziałem pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej, skuteczne dawki badane mieściły się w zakresie około 1,2–2,5 mg.

W celu porównania skuteczności kwasu zoledronowego w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg połączono, poddając zaplanowanej z góry analizie, wyniki dwóch kluczowych badań wielośrodkowych z udziałem pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej. Stwierdzono szybszą normalizację skorygowanego względem albumin stężenia wapnia w surowicy 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 następujące odsetek odpowiedzi:

Tabela 5. Odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią w poszczególnych dniach leczenia — dane z połączonej analizy dwóch badań z udziałem pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej

	4. dzień	7. dzień	10. dzień
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 uzyskania normokalcemii wynosiła 4 dni. Mediana czasu do ponownego nawrotu hiperkalcemii (ponownego zwiększenia stężenia wapnia korygowanego o stężenie albumin $\geq 2,9$ mmol/l) wynosiła 30–40 dni w grupie pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i 17 dni w grupie otrzymującej pamidronian w dawce 90 mg (wartości p: 0,001 dla dawki 4 mg i 0,007 dla dawki 8 mg kwasu zoledronowego). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między obiema dawkami kwasu zoledronowego.

W badaniach klinicznych z udziałem 69 pacjentów, u których doszło do nawrotu lub którzy okazali się oporni na pierwotnie zastosowane leczenie (kwas zoledronowy w dawce 4 mg, kwas zoledronowy w dawce 8 mg lub pamidronian w dawce 90 mg), poddano ponownie leczeniu za pomocą kwasu zoledronowego w dawce 8 mg. Odsetek odpowiedzi wśród tych pacjentów wyniósł około 52%. Wyżej wymienieni pacjenci otrzymywali przy ponownym podaniu kwasu zoledronowego tylko dawkę 8 mg, dlatego brak jest danych pozwalających na dokonanie porównania z dawką 4 mg.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu choroby nowotworowej ogólny profil bezpieczeństwa we wszystkich trzech leczonych grupach (kwas zoledronowy w dawce 4 mg, kwas zoledronowy w dawce 8 mg i pamidronian w dawce 90 mg) był podobny, jeżeli chodzi o rodzaj i nasilenie zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Wyniki badań klinicznych dotyczących leczenia ciężkiej wrodzonej łamliwości kości u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 lat

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat) z ciężką wrodzoną łamliwością kości (typu I, III i IV) porównywano z działaniem pamidronianu po podaniu dożylnym w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem odpowiednio 74 i 76 pacjentów w każdej z badanych grup. Okres leczenia w tym badaniu wynosił 12 miesięcy i był poprzedzony 4-9 tygodniowym okresem kwalifikacji, podczas którego dzieci przyjmowały witaminę D i wapń przez co najmniej 2 tygodnie. W badaniu klinicznym dzieciom w wieku od 1 do <3 lat podawano 0,025 mg kwasu zoledronowego na kg mc. (maksymalnie do 0,35 mg na pojedynczą dawkę), co 3 miesiące, a pacjenci w wieku od 3 do 17 lat otrzymywali 0,05 mg kwasu zoledronowego na kg mc. (maksymalnie do 0,83 mg na pojedynczą dawkę), co 3 miesiące. Przeprowadzono badanie kontynuacyjne w celu ustalenia długookresowego ogólnego i nefrologicznego bezpieczeństwa stosowania kwasu zoledronowego podawanego raz na rok lub dwa razy na rok w okresie 12 miesięcy przedłużonego leczenia u dzieci, które zakończyły rok leczenia kwasem zoledronowym lub pamidronianem w badaniu głównym.

Głównym punktem końcowym badania była procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowych gęstości mineralnej kości (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oceniana po 12 miesiącach leczenia. Szacowany wpływ leczenia na BMD był podobny, natomiast konstrukcja badania nie

cechowała się odpowiednią mocą statystyczną, by możliwe było ustalenie, że kwas zoledronowy jest co najmniej tak samo skuteczny jak lek porównawczy. W szczególności zaś nie uzyskano wyraźnych dowodów na skuteczność, jeżeli chodzi o częstość występowania złamań czy nasilenie dolegliwości bólowych. Zdarzenia niepożądane obejmujące złamania kości długich kończyn dolnych stwierdzono u około 24% (kość udowa) i 14% (kość piszczelowa) pacjentów leczonych kwasem zoledronowym oraz u odpowiednio 12% i 5% pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości leczonych pamidronianem, bez względu na typ choroby i związek przyczynowy, choć liczba złamań była porównywalna u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i pamidronianem: odpowiednio 43% (32/74) i 41% (31/76). 43% (32/74) vs 41% (31/76). Interpretację ryzyka wystąpienia złamania utrudnia fakt, że u pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości złamania występują często, stanowiąc część procesu chorobowego.

Rodzaj działań niepożądanych obserwowany w tej grupie pacjentów był podobny do działań niepożądanych obserwowanych wcześniej u dorosłych z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi przebiegającymi z zajęciem układu kostnego (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania przedstawiono w tabeli 6, stosując następującą konwencję:

bardzo często ($\geq 1/10$),

często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 6. Działania niepożądane stwierdzane u dzieci i młodzieży z ciężką wrodzoną łamliwością kości¹

Zaburzenia układu nerwowego		
	Często:	Ból głowy
Zaburzenia serca		
	Często:	Częstoskurcz
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:	Dolegliwości bólowe kończyn, bóle stawowe, bóle mięśniowo-kostne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Bardzo często:	Gorączka, zmęczenie
	Często:	Reakcja ostrej fazy, dolegliwości bólowe
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)

U dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości kwas zoledronowy wydaje się wiązać z wyraźniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji ostrej fazy, hipokalcemii i niewyjaśnionej tachykardii, w porównaniu do pamidronianu, ale ta różnica zmniejszała się po podaniu kolejnych wlewów.

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z referencyjnym produktem leczniczym zawierającym kwas zoledronowy (Zometa) we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej oraz w zapobieganiu zdarzeniom związanym z układem szkieletowym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi przebiegającymi z zajęciem układu kostnego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W grupie 64 pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości, stosowano kwas zoledronowy w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg w pojedynczej lub wielokrotnej 5-minutowej i 15-minutowej infuzji, uzyskując niezależnie od podanej dawki leku następujące dane farmakokinetyczne.

Po rozpoczęciu infuzji kwasu zoledronowego, jego stężenie w osoczu gwałtownie zwiększa się, osiągając stężenie maksymalne pod koniec infuzji. Następnie obserwuje się szybkie zmniejszenie stężenia leku do <10% wartości maksymalnej po 4 godzinach i <1% wartości maksymalnej po 24 godzinach; następnie przez długi okres, do drugiej infuzji kwasu zoledronowego w 28. dniu, obserwowano bardzo małe stężenia, nie przekraczające 0,1% wartości maksymalnej.

Eliminacja kwasu zoledronowego z organizmu po podaniu dożylnym odbywa się trójfazowo: w formie szybkiego, dwufazowego usuwania leku z krążenia ogólnego z okresem półtrwania $t_{1/2\alpha}$ wynoszącym 0,24 godziny i $t_{1/2\beta}$ 1,87 godziny, po którym następuje długa faza eliminacji z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji $t_{1/2\gamma}$ wynoszącym 146 godzin. Nie stwierdzono kumulacji leku kwasu zoledronowego w osoczu po wielokrotnym podaniu co 28 dni. Kwas zoledronowy nie jest metabolizowany i wydalana się przez nerki w formie niezmienionej. W ciągu pierwszych 24 godzin, $39 \pm 16\%$ podanej dawki leku pojawia się w moczu, podczas gdy pozostała część wiąże się przede wszystkim z tkanką kostną.

Z tkanki kostnej lek uwalnia się bardzo powoli do krążenia ogólnego i jest wydalany przez nerki. Całkowity klirens leku wynosi $5,04 \pm 2,5$ l/h i jest niezależny od dawki, płci, wieku, rasy i masy ciała. Wydłużenie czasu trwania wlewu dożylnego z 5 minut do 15 minut powodowało zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec wlewu o 30%, ale nie miało wpływu na pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu.

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

Brak jest danych farmakokinetycznych dla kwasu zoledronowego w grupach pacjentów z hiperkalcemią lub z niewydolnością wątroby. Kwas zoledronowy nie hamuje aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450 *in vitro* i nie ulega biotransformacji, natomiast w badaniach na zwierzętach mniej niż 3% podanej dawki leku wydalano się z kałem, co wskazuje, że wątroba nie odgrywa istotnej roli w farmakokinetyce kwasu zoledronowego.

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego wykazywał korelację z klirensem kreatyniny, przy czym klirens nerkowy stanowił $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, którego średnia wartość u 64 badanych pacjentów onkologicznych wynosiła 84 ± 29 ml/min (zakres od 22 do 143 ml/min). Analiza

populacyjna wykazała, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 20 ml/min (ciężkie zaburzenia czynności nerek) lub 50 ml/min (umiarkowane zaburzenia czynności nerek), przewidywany klirens kwasu zoledronowego powinien wynosić odpowiednio 37% i 72% klirensu u pacjenta z klirensiem kreatyniny wynoszącym 84 ml/min. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) dostępne są tylko ograniczone dane farmakokinetyczne.

Kwas zoledronowy nie wykazuje powinowactwa do elementów morfotycznych krwi, wiązanie z białkami osocza jest małe (około 56%), i nie zależy od stężenia kwasu zoledronowego.

W badaniu in vitro kwas zoledronowy wykazywał słabe powinowactwo do elementów morfotycznych krwi ludzkiej, przy średnim stosunku stężeń krew/ osocze wynoszącym 0,59 w zakresie stężeń od 30 ng/ml do 5000 ng/ml. Wiązanie z białkami osocza jest małe, a niezwiązana frakcja waha się od 60% przy stężeniu kwasu zoledronowego 2 ng/ml do 77% przy stężeniu 2000 ng/ml.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane farmakokinetyczne u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości wskazują, że farmakokinetyka kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 3 do 17 lat jest podobna jak u pacjentów dorosłych po podaniu podobnej dawki w mg/kg mc. Wiek, masa ciała, płeć i klirens kreatyniny wydają się nie mieć wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na kwas zoledronowy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

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

Toksyczność podostra i przewlekła

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

Najczęściej obserwowanym działaniem po podaniu wielokrotnym było zwiększenie pierwotnej warstwy gąbczastej przynasad kości długich u zwierząt w okresie wzrostu, w niemal wszystkich badanych dawkach, przy czym zjawisko to jest wynikiem farmakologicznego działania związku polegającego na zahamowaniu procesu resorpcji kości.

W długookresowych badaniach na zwierzętach, którym badany lek podawano w dawkach wielokrotnych pozajelitowo, margines bezpieczeństwa w odniesieniu do wpływu na nerki był wąski, natomiast skumulowane wyniki badania największych dawek niepowodujących działań niepożądanych (ang. No adverse event level - NOAEL) po podaniu jednorazowym (1,6 mg/kg mc.) i po podaniu wielokrotnym, w czasie do jednego miesiąca (0,06–0,6 mg/kg mc./dobę), nie wskazywały na działanie na nerki przy dawkach równych lub przekraczających największą proponowaną dawkę terapeutyczną u ludzi. W badaniach narażenia długotrwałego w dawkach z przedziału największej proponowanej dawki terapeutycznej dla ludzi kwas zoledronowy działał toksycznie na inne narządy, w tym na przewód pokarmowy, wątrobę, śledzionę i płuca, oraz w miejscu dożylnego podania.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Kwas zoledronowy podawany podskórnie szczurom w dawkach $\geq 0,2$ mg/kg, wykazywał działanie teratogenne. Chociaż nie obserwowano działania teratogenne ani fetotoksycznego u królików, to stwierdzano toksyczne działanie u matek. U szczurów, po podaniu najmniejszej badanej dawki (0,01 mg/kg mc.), obserwowano dystocję.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Przeprowadzone badania nad mutagennością i rakotwórczością nie wykazały mutagennego ani rakotwórczego działania kwasu zoledronowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Sodu cytrynian (E331)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 6.6.

Produktu leczniczego nie należy mieszać z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu, i należy go podawać jako pojedynczy wlew dożylny przez oddzielną linię infuzyjną.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rozcieńczeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas przechowywania po rozcieńczeniu i warunki przechowywania ponosi użytkownik, przy czym czas przechowywania po otwarciu nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2-8°C. Jeśli roztwór przechowywany jest w lodówce, wówczas po wyjęciu go z niej należy go pozostawić w temperaturze pokojowej, aby doszło do wyrównania temperatur przed podaniem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania zrekonstruowanego roztworu do infuzji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml koncentratu w fiolce z bezbarwnego szkła
- z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej, pokrytym fluoropolimerem
- z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym zamknięciem typu „flip-off”

Opakowanie zawiera 1, 4 lub 10 fiolek. Każda fiolka zawiera 5 ml roztworu.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem, 5,0 ml koncentratu z jednej fiołki lub wymaganą objętość koncentratu pobraną z fiołki należy rozcieńczyć w 100 ml jałowego, wolnego od jonów wapnia roztworu do infuzji (chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub w roztworu glukozy o stężeniu 5% w/v).

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

Podczas przygotowywania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki. Do jednorazowego użytku.

Roztwór powinno się podawać tylko wówczas, gdy jest przezroczysty, wolny od cząstek stałych i wolny od przebarwień.

Zaleca się pracownikom ochrony zdrowia niewrzucanie niewykorzystanych resztek produktu leczniczego Zoledronic acid Generics 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

Generics [UK] Limited
Station Close, Potters Bar
Hertfordshire, EN6 1TL
Wielka Brytania

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

21258

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

12/06/2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2016

