

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic acid Agila, 5 mg/100 ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawierająca 100 ml roztworu zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (w postaci kwasu zoledronowego jednowodnego).

Każdy ml roztworu zawiera kwas zoledronowy jednowodny, co odpowiada 0,05 mg kwasu zoledronowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jeden ml zawiera 0,08021 mg sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Klarowny i bezbarwny roztwór, pH od 6,0 do 7,0; osmolarność w zakresie 270-310 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy

- u kobiet w okresie pomenopauzalnym
- u mężczyzn

z podwyższonym ryzykiem złamania kości, w tym osób z niedawnym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej.

Leczenie osteoporozy związanej z długotrwałą, terapią kortykosteroidami podawanymi ogólnie

- u kobiet w okresie pomenopauzalnym
- u mężczyzn

z podwyższonym ryzykiem złamania.

Leczenie choroby Pageta kości u dorosłych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W leczeniu osteoporozy w okresie pomenopauzalnym, osteoporozy u mężczyzn i osteoporozy związanej z długotrwałą, terapią kortykosteroidami podawanymi ogólnie, zalecana dawka produktu leczniczego Zoledronic acid Agila to 5 mg w pojedynczej infuzji dożylniej podawanej raz do roku.

Nie ustalono optymalnego czasu terapii bisfosfonianami w przypadku osteoporozy. Potrzebę kontynuacji terapii należy oceniać okresowo na podstawie korzyści i potencjalnego ryzyka związanego z produktem leczniczym Zoledronic acid Agila dla danego pacjenta, szczególnie w przypadku stosowania przez okres dłuższy niż 5 lat.

U pacjentów z niedawnym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podawanie produktu leczniczego Zoledronic acid Agila wlewem infuzji najwcześniej dwa tygodnie od zagojenia złamania szyjki kości udowej (patrz punkt 5.1).

W leczeniu choroby Pageta produkt leczniczy Zoledronic acid Agila powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w terapii choroby Pageta kości. Zalecana dawka produktu leczniczego Zoledronic acid Agila to 5 mg w pojedynczej infuzji dożylniej.

Ponowne leczenie choroby Pageta: po wstępnej terapii produktem leczniczym Zoledronic acid Agila w chorobie Pageta u pacjentów, u których występuje reakcja na terapię, obserwuje się wydłużony okres remisji. U pacjentów z nawrotem ponowne leczenie polega na dodatkowej dożylniej infuzji produktu leczniczego Zoledronic acid Agila w dawce 5 mg, najwcześniej po upływie jednego roku od terapii wstępnej. Dostępne są ograniczone dane dotyczące ponownego leczenia w przebiegu choroby Pageta (patrz punkt 5.1).

Przed podaniem produktu leczniczego Zoledronic acid Agila pacjenci muszą zostać odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie istotne u pacjentów w wieku podeszłym i przyjmujących leki moczopędne.

W trakcie podawania produktu leczniczego Zoledronic acid Agila zaleca się przyjmowanie odpowiednich ilości wapnia i witaminy D. Ponadto u pacjentów z chorobą Pageta zdecydowanie zaleca się podawanie wapnia w ilości odpowiadającej co najmniej 500 mg wapnia pierwiastkowego dwa razy dziennie przez co najmniej 10 dni po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Agila (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z niedawnym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej po niewielkim urazie, przed pierwszym pierwszą infuzją produktu leczniczego Zoledronic acid Agila zaleca się podanie nasycającej dawki witaminy D wynoszącej 50 000 do 125 000, doustnie lub domięśniowo.

Częstość występowania objawów po podaniu leku w ciągu pierwszych trzech dni po zastosowaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Agila można zredukować, stosując paracetamol lub ibuprofen krótko po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Agila.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Zoledronic acid Agila jest przeciwwskazany u pacjentów z klirensem kreatyniny < 35 ml/min (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 35 ml/min.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w wieku podeszłym (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności modyfikacji dawki, ponieważ biodostępność, dystrybucja i eliminacja były podobne u pacjentów w wieku podeszłym i młodszych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zoledronic acid Agila u dzieci w wieku do 18 lat.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Agila (5 mg w 100 ml roztworu gotowego do podania) podawany jest za pomocą zestawu do kroplówki z odpowietrznikiem ze stałą szybkością wlewu. Czas wlewu nie może być krótszy niż 15 minut. Informacje dotyczące wlewu produktu leczniczego Zoledronic acid

Agila, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Agila u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 35 ml/min) jest przeciwwskazane w związku z podwyższonym ryzykiem niewydolności nerek w tej populacji.

Niewydolność nerek obserwowano po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Agila (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub innymi czynnikami ryzyka, w tym zaawansowanym wiekiem, jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, jednoczesnym stosowaniem diuretyków (patrz punkt 4.5) lub odwodnieniem po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Agila. Niewydolność nerek wymagająca dializy lub prowadząca do zgonu występowała rzadko u pacjentów z wyjściową niewydolnością nerek lub innymi czynnikami ryzyka, które opisano powyżej.

Aby zminimalizować ryzyko niekorzystnych reakcji ze strony nerek, zaleca się zastosowanie następujących środków ostrożności:

- Klirens kreatyniny należy mierzyć zawsze przed podaniem dawki produktu leczniczego Zoledronic acid Agila.
- Tymczasowy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy może być wyższy u pacjentów z wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek.
- U pacjentów obarczonych ryzykiem należy rozważyć monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy.
- Produkt leczniczy Zoledronic acid Agila należy stosować ostrożnie w trakcie jednoczesnego podawania z innymi produktami leczniczymi, które mogą wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.5).
- Pacjentów, zwłaszcza pacjentów w wieku podeszłym i leczonych diuretykami, należy odpowiednio nawodnić przed podaniem produktu leczniczego Zoledronic acid Agila.
- Pojedyncza dawka produktu leczniczego Zoledronic acid Agila nie powinna być większa niż 5 mg, a czas trwania wlewu powinien wynosić co najmniej 15 minut (patrz punkt 4.2).

Wyjściową hipokalcemię należy leczyć podawaniem odpowiedniej dawki wapnia i witaminy D przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Zoledronic acid Agila (patrz punkt 4.3). Inne zaburzenia metabolizmu minerałów należy także skutecznie leczyć (np. zmniejszona rezerwa przytarczyc, zaburzenia wchłaniania wapnia w jelicie). Lekarz powinien rozważyć kliniczną obserwację tych pacjentów.

Nasilone tempo obrotu kostnego jest charakterystyczne dla choroby Pageta kości. W związku z gwałtownym oddziaływaniem kwasu zoledronowego na obrót kostny może wystąpić tymczasowa hipokalcemia, czasem objawowa. Jest ona zazwyczaj najsilniejsza w ciągu pierwszych 10 dni po podaniu wlewu produktu leczniczego Zoledronic acid Agila (patrz punkt 4.8).

W trakcie podawania produktu leczniczego Zoledronic acid Agila zaleca się przyjmowanie odpowiednich ilości wapnia i witaminy D. Ponadto u pacjentów z chorobą Pageta zdecydowanie zaleca się podawanie wapnia w ilości odpowiadającej co najmniej 500 mg wapnia pierwiastkowego

dwa razy na dobę przez co najmniej 10 dni po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Agila (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy poinformować o objawach hipokalcemii i poddać obserwacji klinicznej w okresie ryzyka. U pacjentów z chorobą Pageta zaleca się pomiar stężenia wapnia w surowicy przed wlewem produktu leczniczego Zoledronic acid Agila.

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, w tym produkt leczniczy Zoledronic acid Agila obserwowano ciężki, i okazjonalnie powodujący niesprawność, ból kości, stawów i (lub) mięśni (patrz punkt 4.8).

Pacjentów leczonych produktem leczniczym Zoledronic acid Agila nie należy poddawać jednoczesnej terapii innymi lekami zawierającymi kwas zoledronowy lub inne bisfosfoniany, ponieważ nie jest znane skojarzone działanie tych leków.

Martwica kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ)

Osteonekrozę szczęki obserwowano głównie u pacjentów z nowotworami, otrzymujących terapię obejmującą bisfosfoniany, w tym kwas zoledronowy. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. W większości przypadków występowanie martwicy kości wiązano z wykonanym wcześniej zabiegiem z zakresu chirurgii szczękowej, np. ekstrakcji zęba. U wielu pacjentów stwierdzono oznaki miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku. U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. z nowotworem, poddawanych chemioterapii, leczeniu kortykosteroidami lub u osób, które nie zachowują higieny jamy ustnej) przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy przeprowadzić badanie stomatologiczne i zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze. W trakcie leczenia pacjenci z tej grupy powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. Jeśli podczas terapii bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki, przeprowadzenie zabiegu 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. W każdym przypadku lekarz musi dokonać oceny stanu klinicznego pacjenta i rozważyć stosunek ryzyka do korzyści.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie, skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również utrudnione gojenie tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien zostać zbadany w kierunku obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Kwas zoledronowy nie jest metabolizowany w ustroju i nie wpływa na ludzkie enzymy z grupy cytochromu P450 w warunkach *in vitro* (patrz punkt 5.2). Kwas zoledronowy nie jest w wysokim stopniu wiązany z białkami osocza (wiązaniu ulega ok. 43-55%). Dlatego też interakcje wynikające z wyparcia leków wiążących się silnie z białkami są

mało prawdopodobne.

Kwas zoledronowy jest wydalany przez nerki. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania produktu leczniczego Zoledronic acid Agila w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą silnie wpływać na czynność nerek (np. aminoglikozydy lub diuretyki, które mogą powodować odwodnienie) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wzrosnąć ustrojowa ekspozycja na jednocześnie stosowane produkty lecznicze, które wydalane są głównie przez nerki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Zoledronic acid Agila jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Brak wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w ciąży. Badania dotyczące kwasu zoledronowego u zwierząt wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym powstawanie wad wrodzonych (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Zoledronic acid Agila jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy kwas zoledronowy jest wydzielany do mleka matki.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Zoledronic acid Agila nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym.

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 związane 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 udziału w badaniu. Wyniki te wykluczyły możliwość definitywnego określenia wpływu produktu leczniczego Zoledronic acid Agila 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 obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak nie przeprowadzono badań dotyczących takiego wpływu produktu leczniczego Zoledronic acid Agila.

4.8 Działania niepożądane

Ogólny odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wynosił 44,7%, 16,7% i 10,2% odpowiednio po pierwszym, drugim i trzecim wlewie. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych po pierwszym wlewie była następująca: gorączka (17,1%), ból mięśni (7,8%), objawy grypy (6,7%), ból stawów (4,8%) i ból głowy (5,1%). Częstość występowania tych reakcji malała istotnie po podaniu kolejnych corocznych dawek kwasu zoledronowego. Większość tych reakcji występuje w ciągu pierwszych trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego. Nasilenie większości tych reakcji było łagodne do umiarkowanego i ustąpiło w ciągu trzech dni. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, był niższy w mniejszym badaniu (19,5%, 10,4%, 10,7% odpowiednio po pierwszym, drugim i trzecim wlewie), podczas gdy zastosowano opisane poniżej działania profilaktyczne przeciwko działaniom niepożądanym.

Częstość występowania działań niepożądanych w ciągu pierwszych trzech dni po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Agila można zredukować, podając paracetamol lub ibuprofen krótko po podaniu kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.2).

W głównym badaniu dotyczącym złamań (PFT) HORIZON (patrz punkt 5.1) ogólna częstość występowania migotania przedsionków wynosiła 2,5% (96 spośród 3862) i 1,9% (75 spośród 3852) odpowiednio u pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy i placebo. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z migotaniem przedsionków była wyższa u pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy (1,3%) (51 spośród 3862) niż placebo (0,6%) (22 spośród 3852). Mechanizm leżący u podstaw zwiększonej częstości występowania migotania przedsionków jest nieznan. W badaniach dotyczących osteoporozy [PFT, badanie dotyczące nawracających złamań (RFT) HORIZON] łączna częstość występowania migotania przedsionków była podobna w grupach otrzymujących kwas zoledronowy (2,6%) i placebo (2,1%). W przypadku ciężkich działań niepożądanych dotyczących migotania przedsionków łączna częstość występowania wynosiła 1,3% dla kwasu zoledronowego i 0,8% dla placebo.

Działania niepożądane w Tabeli 1 uporządkowane są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją MedDRA dotyczącą częstości. Częstość jest określana zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\ 000$); nieznan (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości objawy niepożądane przedstawiono według zmniejszającego się stopnia nasilenia.

Tabela 1

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	<i>Niezbyt często</i>	Grypa, zapalenie nosa i gardła
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<i>Niezbyt często</i>	Anemia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<i>Częstość nieznana**</i>	Reakcje nadwrażliwości, w tym rzadkie przypadki skurczu oskrzeli, pokrzywki lub obrzęku naczyńioruchowego, i bardzo rzadkie przypadki reakcji/wstrząsu anafilaktycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<i>Często</i>	Hipokalcemia*
	<i>Niezbyt często</i>	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	<i>Niezbyt często</i>	Bezsenność
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<i>Często</i>	Ból głowy, zawroty głowy
	<i>Niezbyt często</i>	Letarg, parestezje, senność, drżenie, omdlenie, zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka</i>	<i>Często</i>	Przekrwienie gałki ocznej
	<i>Niezbyt często</i>	Zapalenie spojówek, ból gałki ocznej
	<i>Rzadko</i>	Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki, zapalenie tęczówki
	<i>Częstość nieznana**</i>	Zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	<i>Niezbyt często</i>	Zaburzenia równowagi
<i>Zaburzenia serca</i>	<i>Często</i>	Migotanie przedsionków
	<i>Niezbyt często</i>	Kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	<i>Niezbyt często</i>	Nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry
	<i>Częstość nieznana**</i>	Niedociśnienie (u części pacjentów występowały czynniki ryzyka)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	<i>Niezbyt często</i>	Kaszel, duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<i>Często</i>	Nudności, wymioty, biegunka
	<i>Niezbyt często</i>	Niestrawność, ból nadbrzusza, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zatwardzenie, suchość w jamie ustnej, zapalenie przełyku, ból zęba, zapalenie błony śluzowej żołądka#
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	<i>Niezbyt często</i>	Wysypka, potliwość, świąd, rumień
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	<i>Często</i>	Ból mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn
		Ból szyi, sztywność mięśni i stawów, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból ramion, bóle mięśniowo-szkieletowe w obrębie klatki piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni
	<i>Niezbyt często</i>	

	<i>Rzadko</i>	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów).
	<i>Częstość nieznana</i> **	Osteonekroza szczęki (patrz punkt 4.4 i 4.8 Efekty typowe dla klasy)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często</i>	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, częstomocz, białkomocz
	<i>Częstość nieznana</i> **	Zaburzenia czynności nerek. Rzadkie przypadki niewydolności nerek wymagającej dializy i prowadzące do zgonu zgłaszano w przypadku pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub innymi czynnikami ryzyka, w tym zaawansowanym wiekiem, jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, jednoczesnym stosowaniem diuretyków i odwodnieniem w okresie po podaniu wlewu (patrz punkt 4.4 i 4.8 Efekty typowe dla klasy)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często</i>	Gorączka
	<i>Często</i>	Objawy grypopodobne, dreszcze, zmęczenie, astenia, ból, złe samopoczucie, reakcja w miejscu podania wlewu
	<i>Niezbyt często</i>	Obrzęk obwodowy, pragnienie, ostra reakcja zapalna, ból w klatce piersiowej bez związku z układem krążenia
	<i>Częstość nieznana</i> **	Odwodnienie wtórne do takich objawów po podaniu dawki jak gorączka, wymioty i biegunka
Badania diagnostyczne	<i>Często</i>	Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego
	<i>Niezbyt często</i>	Obniżone stężenie wapnia we krwi

Obserwowane u pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy.

* Często wyłącznie w przypadku choroby Pageta.

** Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu.

. Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

† Wykryte po dopuszczeniu do obrotu.

Działanie typowe dla klasy leków:

Zaburzenia czynności nerek

Kwas zoledronowy wiązano z niewydolnością nerek objawiającą się pogorszeniem czynności nerek (tj. podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy) i rzadko ostrą niewydolnością nerek. Niewydolność nerek obserwowano po podaniu kwasu zoledronowego, szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. zaawansowany wiek, pacjenci z nowotworami poddawani chemioterapii, jednocześnie przyjmowane leki o działaniu nefrotoksycznym, jednocześnie przyjmowane diuretyki, ciężkie odwodnienie), przy czym większość z nich otrzymywała dawkę 4 mg co 3-4 tygodnie. Jednakże problem ten występował także u pacjentów

po podaniu pojedynczej dawki.

W badaniach klinicznych dotyczących osteoporozy zmiana klirensu kreatyniny (mierzona corocznie przed podaniem dawki) i częstość występowania niewydolności i zaburzeń czynności nerek była porównywalna zarówno w grupie otrzymującej kwas zoledronowy jak i placebo w ciągu trzech lat. W ciągu 10 dni obserwowano tymczasowy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy u 1,8% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 0,8% pacjentów przyjmujących placebo.

Hipokalcemia

W badaniach klinicznych dotyczących osteoporozy po podaniu kwasu zoledronowego u ok. 0,2% pacjentów występują istotne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (mniej niż 1,87 mmol/l). Nie zaobserwowano przypadków objawowej hipokalcemii.

W badaniach dotyczących choroby Pageta objawową hipokalcemię obserwowano u około 1% pacjentów, przy czym u wszystkich problem ten ustąpił.

Na podstawie badań laboratoryjnych przejściowe bezobjawowe stężenia wapnia niższe od zakresu prawidłowego (poniżej 2,10 mmol/l) wykryto u 2,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w dużym badaniu klinicznym w porównaniu do 21% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w badaniach klinicznych dotyczących choroby Pageta. Częstość hipokalcemii była znacznie niższa po kolejnych wlewach.

Wszyscy pacjenci otrzymali odpowiednią suplementację witaminą D i wapniem w badaniu dotyczącym osteoporozy w okresie pomenopauzalnym, badaniu dotyczącym zapobiegania złamaniom klinicznym po złamaniu stawu biodrowego i badaniach dotyczących choroby Pageta (patrz także punkt 4.2). W badaniu dotyczącym zapobiegania złamaniom klinicznym po niedawnym złamaniu stawu biodrowego, nie mierzono rutynowo poziomów witaminy D, jednakże większość pacjentów otrzymała nasycającą dawkę witaminy D przed podaniem kwas zoledronowego (patrz punkt 4.2).

Reakcje miejscowe

W dużym badaniu klinicznym donoszono o reakcjach po podaniu kwasu zoledronowego w miejscu wlewu (0,7%), takich jak zaczerwienienie, obrzęk i (lub) ból.

Osteonekroza szczęki

Niezbyt często opisywano przypadki martwicy kości (zwłaszcza szczęki), głównie u pacjentów onkologicznych leczonych bisfosfonianami, w tym kwasem zoledronowym. U wielu z tych pacjentów stwierdzano objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenia szpiku kostnego i kości, przy czym większość wspomnianych doniesień dotyczy pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego, u których wykonywano ekstrakcje zębów lub inne zabiegi stomatologiczne. Martwica kości szczęki charakteryzuje się wieloma udokumentowanymi czynnikami ryzyka, do których zalicza się obecność nowotworu złośliwego, niektóre interwencje lecznicze (np. chemioterapię, radioterapię, stosowanie kortykosteroidów), a także niektóre choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia, choroby jamy ustnej). Mimo, iż związek przyczynowy nie został potwierdzony, zaleca się, aby unikać zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej, ponieważ proces gojenia się ran może być wydłużony (patrz punkt 4.4).

W dużym badaniu klinicznym, którym objęto 7736 pacjentów, osteonekrozę szczęki zgłoszono w przypadku jednego pacjenta leczonego kwasem zoledronowym i jednego pacjenta przyjmującego placebo. W obu przypadkach problem ustąpił.

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 podejrzanym działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia kliniczne z ostrym przedawkowaniem produktu leczniczego Zoledronic acid Agila są ograniczone. Należy dokładnie monitorować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane. W przypadku przedawkowania prowadzącego do istotnej hipokalcemii należy podać wapń (doustnie) i (lub) glukonian wapnia we wlewie dożylnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem zależnej od osteoklastów resorpcji kości.

Działanie farmakodynamiczne

Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości.

Głównym celem molekularnym kwasu zoledronowego w osteoklastach jest enzym syntaza pirofosforanu farnezyli. Długie działanie kwasu zoledronowego związane jest z jego wysokim powinowactwem do wiązania z miejscem aktywnym syntazy pirofosforanu farnezyli (FPP) oraz minerałem kostnym.

Terapia kwasem zoledronowym szybko zredukowała tempo obrotu kostnego z podwyższonych poziomów w okresie pomenopauzalnym, przy czym najniższy poziom markerów resorpcji obserwowano po 7 dniach, a markerów tworzenia po 12 tygodniach. Markery kostne ulegały później stabilizacji w zakresie właściwym dla okresu przedmenopauzalnego. Przy podawaniu kolejnych dawek w ostępach rocznych nie zaobserwowano postępującej redukcji markerów obrotu kostnego.

Kliniczna skuteczność w terapii osteoporozy w okresie pomenopauzalnym (PFT)

Skuteczność i bezpieczeństwo kwasu zoledronowego podawanego raz w roku w dawce 3 mg przez 3 kolejne lata wykazano u kobiet w okresie pomenopauzalnym (7736 kobiet w wieku 65-89 lat), u których: wartość T-score gęstości minerału kostnego (BMD - ang. bone mineral density) w obrębie szyjki kości udowej wynosiła $\leq -1,5$ i której towarzyszyły co najmniej dwa łagodne lub jedno umiarkowane złamania trzonu kręgu; lub wartość T-score BMD szyi kości udowej wynosiła $\leq -2,5$ i której towarzyszyły objawy złamania trzonu kręgu lub nie. 85% pacjentek nie było wcześniej leczonych bisfosfonianami. Kobiety, które badano w kierunku częstości występowania złamań trzonów kręgow nie były jednocześnie leczone w związku z osteoporozą, co było dozwolone w przypadku kobiet badanych w kierunku złamań szyjki kości udowej i wszystkich innych złamań klinicznych. Jednoczesne leczenie osteoporozy obejmowało: kalcytoninę, raloksyfen, tamoksyfen, hormonalną terapię zastępczą, tibolon z wyłączeniem innych bisfosfonianów. Wszystkie kobiety otrzymywały od 1000 do 1500 mg wapnia pierwiastkowego i od 400 do 1200 IU witaminy D na dobę.

Wpływ na morfometryczne złamania trzonów kręgow

Kwas zoledronowy istotnie zmniejszył częstość występowania co najmniej jednego nowego złamania trzonu kręgu w ciągu trzech lat, a efekt ten zaobserwowano już po jednym roku (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Zestawienie skuteczności w przypadku złamań trzonów kręgow po 12, 24 i 36 miesiącach

Rezultat	Kwas zoledronowy (%)	Placebo (%)	Bezwzględna redukcja częstości złamań % (CI)	Względna redukcja częstości złamań % (CI)
Co najmniej jedno złamanie nowego trzonu kręgu (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Co najmniej jedno złamanie nowego trzonu kręgu (0-2 lata)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Co najmniej jedno nowe złamanie trzonu kręgu (0-3 lata)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

W porównaniu do pacjentek przyjmujących placebo redukcja ryzyka złamań trzonów kręgow u pacjentek w wieku powyżej 75 lat leczonych kwasem zoledronowym wynosiła 60% (p<0,0001).

Wpływ na złamania szyjki kości udowej

Kwas zoledronowy wykazał stałe działanie w ciągu 3 lat, prowadzące do redukcji ryzyka złamań szyjki kości udowej o 41% (95% CI, 17% do 58%). Częstość występowania złamań szyjki kości udowej wynosiła 1,44% u pacjentek leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 2,49% u pacjentek przyjmujących placebo. Redukcja ryzyka u pacjentek nieleczonych wcześniej bisfosfonianami wynosiła 51% i 42% u pacjentek, którym zezwolono na jednoczesną terapię przeciwko osteoporozie.

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Wszystkie złamania kliniczne zweryfikowano na podstawie dowodów radiograficznych i/lub klinicznych. Zestawienie wyników znaleźć można w Tabeli 3.

Tabela 3 Zmienne dotyczące częstości występowania głównych złamań klinicznych w ciągu 3 lat w zależności od terapii

Rezultat	Kwas zoledronowy (N=3875) częstość zdarzeń (%)	Placebo (N=3861) częstość zdarzeń (%)	Bezwzględna redukcja częstości złamań % (CI)	Względna redukcja częstości złamań % (CI)
Dowolne złamanie kliniczne (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Złamanie kliniczne trzonu kręgu (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Złamanie pozakręgowe	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*wartość p <0,001, **wartość p <0,0001				
(1) Za wyjątkiem złamań kości palców u rąk, stóp i kości twarzy				
(2) W tym kliniczne złamania trzonów kręgow w odcinku piersiowym i lędźwiowym				

Wpływ na gęstość minerału kostnego (BMD)

Kwas zoledronowy istotnie zwiększył BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa, w biodrze i dystalnej nasadzie kości promieniowej w porównaniu do terapii placebo we wszystkich punktach czasowych (6, 12, 24 i 36 miesięcy). W porównaniu do placebo leczenie kwasem zoledronowym doprowadziło do wzrostu BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa o 6,7%, 6,0% w obrębie całego stawu biodrowego, 5,1% w obrębie szyjki kości udowej oraz 3,2% w obrębie dystalnej nasady kości promieniowej w ciągu 3 lat.

Badanie histologiczne kości

Biopsje kości pobrano z grzebienia biodrowego 1 rok po podaniu trzeciej dawki corocznej u 152 pacjentek w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą i leczonych kwasem zoledronowym (N=82) lub placebo (N=70). Analiza histomorfometryczna wykazała redukcję obrotu kostnego o 63%. U pacjentek leczonych kwasem zoledronowym nie wykryto demineralizacji kości, zwłóknienia szpiku ani tworzenia kości grubowłóknistej. Pozytywny wynik barwienia tetracykliną wykryto w przypadku wszystkich biopsji za wyjątkiem 82 próbek uzyskanych od pacjentek leczonych kwasem zoledronowym. Analiza przeprowadzona metodą tomografii mikrokomputerowej (μ CT) wykazała zwiększoną objętość kości i zachowanie struktury kości beleczkowej u pacjentek leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do pacjentek przyjmujących placebo.

Markery obrotu kostnego

Kostną fosfatazę alkaliczną (BSAP), N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I w surowicy (P1NP) i beta-C-telopeptydy (b-CTx) w surowicy oceniano w podzestawach liczących od 517 do 1246 pacjentek w regularnych odstępach czasu w trakcie badania. Leczenie dawką 5 mg kwasu zoledronowego podawaną raz w roku znacząco zredukowało stężenie BSAP o 30% po 12 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej. Redukcja ta utrzymała się na poziomie 28% poniżej stężeń wyjściowych po 36 miesiącach. Stężenie P1NP uległo znaczącemu ograniczeniu o 61% w porównaniu do wartości wyjściowych po 12 miesiącach i zostało utrzymane na poziomie 52% poniżej stężeń wyjściowych po

36 miesiącach. Stężenie B-CTx uległo znaczącemu ograniczeniu o 61% w porównaniu do wartości wyjściowych po 12 miesiącach i zostało utrzymane na poziomie 55% poniżej stężeń wyjściowych po 36 miesiącach.

W całym tym okresie, pod koniec każdego roku, markery obrotu kostnego pozostawały w zakresie przedmenopauzalnym. Wielokrotne podanie dawki nie prowadziło do dalszej redukcji markerów obrotu kostnego.

Wpływ na wzrost

W trakcie trzyletniego badania dotyczącego osteoporozy wzrost w pozycji stojącej mierzono raz w roku za pomocą stadiometru. W grupie otrzymującej kwas zoledronowy utrata wzrostu była o ok. 2,5 mm mniejsza niż w grupie otrzymującej placebo (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Dni niesprawności

Kwas zoledronowy istotnie zredukował średnią liczbę dni ograniczonej aktywności i dni odpoczynku w łóżku z powodu bólu pleców o odpowiednio 17,9 dnia oraz 11,3 dnia w porównaniu do placebo, a także znacząco zredukował średnią liczbę dni ograniczonej aktywności i dni odpoczynku w łóżku z powodu złamań o odpowiednio 2,9 dnia i 0,5 dnia w porównaniu z placebo (wszystkie $p < 0,01$).

Kliniczna skuteczność leczenia osteoporozy u pacjentów bardziej zagrożonych złamaniami po niedawnym złamaniu szyjki kości udowej (RFT)

Częstość złamań klinicznych, w tym trzonów kręgow, złamań pozakręgowych i stawu biodrowego, oceniano u 2127 mężczyzn i kobiet w wieku 50-95 lat (średni wiek 74,5 lat) z niedawnym (w ciągu 90 dni) złamaniem stawu biodrowego po niewielkim urazie, których obserwowano średnio przez 2 lata terapii lekiem badanym. U około 42% pacjentów wartość T-score BMD szyjki kości udowej wynosiła poniżej -2,5, podczas gdy u około 45% pacjentów wartość T-score BMD szyjki kości udowej wynosiła

powyżej -2,5. Kwas zoledronowy podawano raz w roku do momentu, kiedy u co najmniej 211 pacjentów w badanej populacji potwierdzono obecność złamań klinicznych. Stężenia witaminy D nie były rutynowo mierzone, jednakże większość pacjentów otrzymała nasycającą dawkę witaminy D (50 000 do 125 000 IU doustnie lub dożylnie) 2 tygodnie przed wlewem. Wszyscy uczestnicy otrzymali od 1000 do 1500 mg wapnia pierwiastkowego i od 800 do 1200 IU witaminy D na dobę. 95% pacjentów otrzymało wlew co najmniej dwa tygodnie po wyleczeniu złamania szyjki kości udowej, a średni czas podania wlewu to około sześć tygodni po wyleczeniu złamania szyjki kości udowej. Pierwszorzędową zmienną dotyczącą skuteczności była częstość występowania złamań klinicznych w trakcie badania.

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Zmienne dotyczące częstości występowania głównych złamań klinicznych zestawiono w Tabeli 4.

Tabela 4 Zmienne dotyczące częstości występowania głównych złamań klinicznych w zależności od terapii

Rezultat	Kwas zoledronowy (N=1065) częstość zdarzeń (%)	Placebo (N=1062) częstość zdarzeń (%)	Bezwzględna redukcja częstości złamań % (CI)	Względna redukcja częstości złamań % (CI)
Dowolne złamanie kliniczne (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Złamanie kliniczne trzonu kręgu (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Złamanie pozakręgowie	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*wartość p <0,05, **wartość p <0,01				
(1) Za wyjątkiem złamań kości palców u rąk, stóp i kości twarzy				
(2) W tym kliniczne złamania trzonów kręgow w odcinku piersiowym i lędźwiowym				

Badanie nie miało na celu pomiaru istotnych różnic dotyczących złamań szyjki kości udowej, jednakże zaobserwowano tendencję do redukcji liczby nowych złamań szyjki kości udowej.

Śmiertelność ogólna wynosiła 10% (101 pacjentów) w grupie otrzymującej kwas zoledronowy w porównaniu do 13% (141 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo. Odpowiada to redukcji ryzyka śmiertelności ogólnej o 28% (p=0,01).

Częstość opóźnionego zrostu w przypadku złamań szyjki kości udowej była porównywalna w grupie otrzymującej kwas zoledronowy [34 (3,2%)] i placebo [29 (2,7%)].

Wpływ na gęstość minerału kostnego (BMD)

W badaniu HORIZON-RFT terapia kwasem zoledronowym w istotny sposób zwiększyła BMD całego stawu biodrowego i szyjki kości udowej w porównaniu do placebo we wszystkich punktach czasowych. Leczenie kwasem zoledronowym doprowadziło do wzrostu BMD o 5,4% w przypadku całego stawu biodrowego oraz o 4,3% w przypadku szyjki kości udowej w ciągu 24 miesięcy w porównaniu do placebo.

Skuteczność kliniczna u mężczyzn

Do badania HORIZON-RFT zrandomizowano 508 mężczyzn, a BMD po 24 miesiącach oznaczono u 185 pacjentów. Po 24 miesiącach podobny istotny wzrost o 3,6% BMD całej kości udowej zaobserwowano u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym, co było porównywalne do efektów obserwowanych u kobiet w okresie pomenopauzalnym, biorących udział w badaniu HORIZON-PFT. Badanie nie miało na celu wykazania redukcji liczby złamań klinicznych u mężczyzn; częstość złamań

klinicznych wynosiła 7,5% u mężczyzn leczonych kwasem zoledronowym i 8,7% przyjmujących placebo.

W innym badaniu prowadzonym u mężczyzn (badanie CZOL446M2308) podawany raz w roku wlew kwasu zoledronowego miał działanie niegorsze pod względem procentowej zmiany BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa po 24 miesiącach względem wartości wyjściowych niż podawany co tydzień alendronian.

Kliniczna skuteczność w leczeniu osteoporozy związanej z długotrwałą, ustrojową terapią korynkosteroidami

Skuteczność i bezpieczeństwo kwasu zoledronowego w leczeniu i profilaktyce osteoporozy związanej z długotrwałą, ustrojową terapią korynkosteroidami oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby ze stratyfikacją i grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, którym objęto 833 mężczyzn i kobiet w wieku 18-85 lat (średni wiek dla mężczyzn wynosił 56,4 lat; dla kobiet 53,5 lat) leczonych doustnie prednizonem (lub lekiem równorzędnym) w dawce >7,5 mg/doba. Pacjenci zostali poddani stratyfikacji na podstawie czasu trwania terapii korynkosteroidami przed randomizacją (≤3 miesiące vs. >3 miesiące). Badanie trwało jeden rok. Pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej 5 mg kwasu zoledronowego w pojedynczym wlewie lub grupy otrzymującej doustnie risedronian w dawce 5 mg/doba przez jeden rok. Wszyscy uczestnicy otrzymali 1000 mg wapnia pierwiastkowego i 400 do 1000 IU witaminy D na dobę. Skuteczność została potwierdzona dzięki wykazaniu niegorszego działania risedronianu pod względem procentowej zmiany BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa po 12 miesiącach w odniesieniu do wartości wyjściowych odpowiednio w subpopulacji terapeutycznej i profilaktycznej. Większość pacjentów otrzymywała nadal korynkosteroidy przez jeden rok trwania badania.

Wpływ na gęstość minerału kostnego (BMD)

Wzrosty BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa i szyjki kości udowej po 12 miesiącach były istotnie większe w grupie otrzymującej kwas zoledronowy w porównaniu do grupy otrzymującej risedronian (wszystkie $p < 0,03$). W subpopulacji pacjentów otrzymujących korynkosteroidy przez ponad 3 miesiące przed randomizacją kwas zoledronowy powodował wzrost BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa o 4,06% w porównaniu do 2,71% w przypadku risedronianu (średnia różnica: 1,36%; $p < 0,001$). W subpopulacji pacjentów otrzymujących korynkosteroidy przez ponad 3 miesiące przed randomizacją kwas zoledronowy powodował wzrost BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa o 2,60% w porównaniu do 0,64% w przypadku risedronianu (średnia różnica: 1,96%; $p < 0,001$). Badanie nie miało na celu wykazania redukcji liczby złamań klinicznych w porównaniu do risedronianu. Częstość złamań wynosiła 8 wśród pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 7 u pacjentów leczonych risedronianem ($p = 0,8055$).

Kliniczna skuteczność w leczeniu choroby Pageta kości

Kwas zoledronowy badano u mężczyzn i kobiet w wieku powyżej 30 lat z łagodną do umiarkowanej postacią choroby Pageta kości (średnie stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy w momencie rekrutacji do badania 2,6-3,0 razy wyższe od górnej granicy zakresu prawidłowego dla danego wieku), potwierdzoną w badaniu radiograficznym.

Skuteczność jednego wlewu 5 mg kwasu zoledronowego w porównaniu do dobowej dawki risedronianu wynoszącej 30 mg przez 2 miesiące wykazano w dwóch 6-miesięcznych badaniach porównawczych. Po 6 miesiącach kwas zoledronowy zapewnił 96% (169/176) i 89% (156/176) odpowiedź i normalizację stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy (SAP) w porównaniu do 74% (127/171) i 58% (99/171) dla risedronianu (wszystkie $p < 0,001$).

Wśród zbiorczych wyników zaobserwowano podobny spadek nasilenia bólu i punktacji w skali wpływu bólu na codzienną aktywność w ciągu 6 miesięcy w porównaniu do wartości wyjściowych dla kwasu zoledronowego i risedronianu.

Pacjenci uznani pod koniec 6-miesięcznego badania głównego za osoby, u których występuje reakcja na leczenie, kwalifikowali się do wzięcia udziału w fazie przedłużonej. Spośród 153 pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i 115 pacjentów leczonych risedronianem, którzy zostali zakwalifikowani do przedłużonego badania obserwacyjnego po średnim czasie trwania okresu obserwacji wynoszącym 3,8 lat od momentu podania dawki, średni odsetek pacjentów kończących przedłużoną fazę obserwacji z powodu konieczności ponownego leczenia (ocena kliniczna) był wyższy w przypadku grupy otrzymującej risedronian (48 pacjentów lub 41,7%) w porównaniu do grupy otrzymującej kwas zoledronowy (11 pacjentów lub 7,2%). Średni czas zakończenia przedłużonej fazy obserwacji z powodu konieczności ponownego leczenia w przypadku choroby Pageta liczony od momentu podania dawki początkowej był dłuższy w przypadku kwasu zoledronowego (7,7 lat) niż risedronianu (5,1 lat).

Sześciu pacjentów, u których reakcja terapeutyczna wystąpiła 6 miesięcy po leczeniu kwasem zoledronowym i u których w przedłużonej fazie obserwacji wystąpił nawrót choroby, poddano ponownemu leczeniu kwasem zoledronowym po średnim czasie wynoszącym 6,5 roku po wstępnej terapii. U pięciu z 6 pacjentów stężenie SAP było prawidłowe po 6 miesiącach (metoda LOCF, Last Observation Carried Forward).

Histologię kości oceniono u 7 pacjentów z chorobą Pageta 6 miesięcy po terapii kwasem zoledronowym w dawce 5 mg. Wyniki biopsji wykazały kość prawidłowej jakości bez oznak zaburzeń remodellingu i ubytków demineralizacyjnych. Wyniki te były spójne z dowodami w postaci markerów biochemicznych wskazujących normalizację obrotu kostnego.

*Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań **produktu leczniczego referencyjnego zawierającego kwas zoledronowy** w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku choroby Pageta kości, osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym obarczonych podwyższonym ryzykiem złamań i profilaktyki złamań klinicznych po złamaniu szyjki kości udowej u mężczyzn i kobiet (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).*

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

W grupie 64 pacjentów stosowano kwas zoledronowy w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg w pojedynczym lub wielokrotnym wlewie trwającym 5 minut i 15 minut, uzyskując niezależnie od podanej dawki leku następujące dane farmakokinetyczne.

Po rozpoczęciu wlewu kwasu zoledronowego, stężenie substancji czynnej w osoczu gwałtownie wzrasta, osiągając stężenie maksymalne pod koniec wlewu. Następnie obserwuje się szybki spadek stężenia leku do <10% wartości maksymalnej po 4 godzinach i <1% wartości maksymalnej po 24 godzinach; następnie przez długi okres obserwowano bardzo małe stężenia, nieprzekraczające 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 substancji czynnej w osoczu po wielokrotnym podaniu co 28 dni. Wczesne fazy dystrybucji (α i β , z wyższymi wartościami t^*) odpowiadają prawdopodobnie szybkiemu wychytowi do kości i wydalaniu przez nerki.

Kwas zoledronowy nie jest metabolizowany i wydalany jest w postaci niezmienionej przez nerki. 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. Wychyt do kości jest charakterystyczny dla wszystkich bisfosfonianów i wynika prawdopodobnie ze strukturalnego podobieństwa do pirofosforanu. Podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów czas retencji kwasu zoledronowego w kościach jest bardzo długi. 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/godz. i jest niezależny od dawki, płci, wieku, rasy i masy ciała. Zmienność klirensu osoczowego kwasu zoledronowego pomiędzy pacjentami i u danego pacjenta wynosiła odpowiednio 36% i 34%. Wydłużenie czasu trwania wlewu dożylnego z 5 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.

Nie badano interakcji kwasu zoledronowego z innymi produktami leczniczymi. Ponieważ kwas zoledronowy nie jest metabolizowany u ludzi i wykazano, że zdolność substancji do bezpośredniego działania i (lub) hamowania aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450 jest niewielka lub nie występuje w ogóle, prawdopodobieństwo redukcji klirensu metabolicznego substancji metabolizowanych przez układ enzymów cytochromu P450 przez kwas zoledronowy jest niskie. Kwas zoledronowy nie jest silnie wiązany z białkami osocza (43-55% ulega związaniu), a wiązanie nie zależy od stężenia. Dlatego też prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji związanych z wyparciem leków wiążących się z białkami w znacznym stopniu jest niewielkie.

Szczególne grupy pacjentów (patrz punkt 4.2)

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego był skorelowany z klirensem kreatyniny. Klirens nerkowy stanowi $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, którego średnia wartość u 64 badanych pacjentów wynosiła 84 ± 29 ml/min (w zakresie od 22 do 143 ml/min). Obserwowane niewielkie wzrosty AUC(0-24 godz.) o około 30% do 40% w przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową funkcją nerek i brak akumulacji leku po podaniu dawki wielokrotnej niezależnie od czynności nerek sugerują, że nie ma konieczności modyfikacji dawki kwasu zoledronowego w łagodnej ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) i umiarkowanej postaci zaburzeń czynności nerek do klirensu kreatyniny wynoszącego 35 ml/min. Stosowanie kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (klirens kreatyniny < 35 ml/min) jest przeciwwskazane z powodu podwyższonego ryzyka niewydolności nerek w tej populacji.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Największa pojedyncza dawka leku podawana dożylnie, która nie powodowała śmierci, wynosiła 10 mg/kg mc. u myszy i 0,6 mg/kg u szczurów. W badaniach dotyczących pojedynczego wlewu u psów dawka 1,0 mg/kg (6-krotność zalecanej dawki terapeutycznej u ludzi na podstawie AUC) podawana w ciągu 15 minut była dobrze tolerowana i nie miała wpływu na nerki.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach dotyczących wlewów dożylnych tolerancję nerkową kwasu zoledronowego ustalono u szczurów po podaniu dawki 0,6 mg/kg w postaci 15-minutowych wlewów co 3 dni, łącznie sześć razy (dawka skumulowana odpowiadała poziomom AUC około 6-krotnie wyższym od dawki terapeutycznej dla człowieka), podczas gdy pięć 15-minutowych wlewów w dawce 0,25 mg/kg podawanych co 2-3 tygodnie (dawka skumulowana odpowiadała 7-krotności dawki terapeutycznej u ludzi) było dobrze tolerowanych u psów. W badaniach dotyczących bolusa podawanego dożylnie dawki, które były dobrze tolerowane malały z upływem czasu trwania badania: Dawki 0,2 i 0,02 mg/kg/doba były dobrze tolerowane przez 4 tygodnie odpowiednio u szczurów i psów, jednakże w przypadku podawania przez 52 tygodnie dobrze tolerowane były tylko dawki wynoszące 0,01 mg/kg i 0,005 mg/kg odpowiednio u szczurów i psów.

W badaniach narażenia długotrwałego w dawkach powyżej maksymalnej proponowanej dawki terapeutycznej dla ludzi kwas zoledronowy działał toksycznie na inne narządy, w tym na przewód pokarmowy i wątrobę oraz w miejscu podania dożylnego. Kliniczne znaczenie tych ustaleń nie jest

znane. 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, które polega na zahamowaniu procesu resorpcji kości.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania dotyczące wad rozwojowych przeprowadzono u dwóch gatunków. W obu przypadkach produkt leczniczy podawano podskórnie. Działanie teratogenne zaobserwowano u szczurów w dawkach $\geq 0,2$ mg/kg. Przejawiało się ono deformacjami zewnętrznymi, trzewnymi i szkieletowymi. U szczurów, po podaniu najmniejszej badanej dawki (0,01 mg/kg mc.), obserwowano dystocję. Chociaż nie obserwowano działania teratogenne, embriotoksycznego ani fetotoksycznego u królików, to stwierdzano toksyczne działanie u matek w dawkach 0,1 mg/kg, które spowodowane było obniżeniem stężeń wapnia w surowicy.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu cytrynian
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Niniejszy produkt leczniczy nie może stykać się z roztworami zawierającymi wapń. Produktu leczniczego Zoledronic acid Agila nie wolno mieszać ani podawać dożylnie z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiołki: 2 lata

Produkt leczniczy należy użyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu. Niewykorzystaną zawartość należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml roztworu w fiołce ze szkła typu I z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej z pokryciem omniflex-plus i uszczelnieniem aluminiowym typu flip-off w tekturowym pudełku.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Agila dostarczany jest w opakowaniach zawierających jedną fiołkę jako opakowanie jednostkowe lub opakowaniach zbiorczych zawierających 5 opakowań po 1 fiołce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Roztwór powinno się podawać tylko wówczas, gdy jest przezroczysty, wolny od cząstek stałych i wolny od przebarwień.

W razie przechowywania w lodówce roztwór należy pozostawić do osiągnięcia przed podaniem temperatury pokojowej. Podczas przygotowywania wlewu należy przestrzegać zasad aseptyki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21800

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZE