

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zometa 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Biały lub prawie biały proszek i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.
- Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. *tumor-induced hypercalcaemia*–TIH) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni.

Pacjenci powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę.

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

Leczenie TIH

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

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

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

Rozpoczynając terapię produktem leczniczym Zometa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do kości, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny (CLcr). Klirens kreatyniny oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcroft-Gaulta. Produkt leczniczy Zometa nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość CLcr < 30 ml/min. W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Zometa wyłączono z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 265 $\mu\text{mol/l}$ lub 3,0 mg/dl.

U pacjentów z przerzutami do kości i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, definiowanymi w tej populacji na podstawie wartości CLcr od 30 do 60 ml/min, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Zometa (patrz także punkt 4.4):

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

*Dawki obliczono przyjmując, że docelowe wartości AUC wynoszą 0,66 (mg•h/l) (CLcr=75 ml/min). Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u pacjentów z klirens kreatyniny 75 ml/min.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zometa, przed podaniem każdej następnej dawki należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy, a leczenie należy przerwać, jeśli czynność nerek ulegnie pogorszeniu. W badaniach klinicznych pogorszenie czynności nerek definiowano w następujący sposób:

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

W badaniach klinicznych wznawiano podawanie produktu leczniczego Zometa tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej $\pm 10\%$ (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem leczniczym Zometa należy wznowić podając taką samą dawkę, jaką podawano w chwili przerwania terapii.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zometa 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, odtworzony i następnie rozcieńczony w 100 ml (patrz punkt 6.6) należy podawać w pojedynczej infuzji dożylnej, trwającej nie krócej niż 15 minut.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zometa (patrz punkt „Dawkowanie” powyżej i punkt 4.4).

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zometa

Pobrać odpowiednią objętość odtworzonego roztworu (4 mg/5 ml), 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 rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Pobraną ilość odtworzonego roztworu należy rozcieńczyć w 100 ml jałowego roztworu 0,9% NaCl lub w 5% roztworze glukozy. Dawkę leku należy podać w jednorazowej infuzji dożylnej, trwającej nie krócej niż 15 minut.

Nie należy mieszać odtworzonego roztworu produktu leczniczego Zometa z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu, i należy go podawać jako pojedynczą dawkę dożylną przez oddzielną linię infuzyjną.

Należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjentów przed i po podaniu produktu leczniczego Zometa.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zometa 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 terapii uzupełniającej. Pacjenci z nieleczoną hiperkalcemią mają z reguły w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek. Dlatego u takich pacjentów należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkt leczniczy Zometa zawiera tę samą substancję czynną co produkt leczniczy Aclasta (kwas zoledronowy). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zometa nie powinni jednocześnie otrzymywać produktu leczniczego Aclasta lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

Stan pacjentów z TIH i objawami pogorszenia czynności nerek należy odpowiednio ocenić, decydując, czy oczekiwana korzyść wynikająca z podawania produktu leczniczego Zometa przewyższa możliwe ryzyko.

Podając decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobieżenia powikłaniom kostnym należy pamiętać, że początek efektu leczniczego występuje po 2–3 miesiącach.

Istnieją doniesienia o pogorszeniu czynności nerek po zastosowaniu produktu leczniczego Zometa. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenie czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, podawanie wielu cykli produktu leczniczego Zometa i innych bisfosfonianów oraz zastosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki. Pogorszenie czynności nerek jest rzadsze, chociaż możliwe po podaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w czasie 15 minut. Donoszono o pogorszeniu funkcji nerek do niewydolności nerek i konieczności przeprowadzenia dializ u pacjentów po dawce początkowej lub pojedynczej 4 mg kwasu zoledronowego. Także, chociaż rzadziej, u niektórych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zometa długotrwale w zalecanych dawkach, w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, może wystąpić zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

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

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

Niewydolność wątroby

Z uwagi na ograniczone dane kliniczne w grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Martwica

Martwica kości szczęki

Występowanie martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zometa zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych. Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz z literatury fachowej wskazują na większą częstość występowania martwicy kości szczęki w zależności od rodzaju nowotworu złośliwego (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi). W jednym z badań stwierdzono częstsze przypadki martwicy kości szczęki u pacjentów ze szpiczakiem w porównaniu z innym rodzajami nowotworów (patrz punkt 5.1).

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 dawka skumulowana bisfosfonianu;
- 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 produktem leczniczym Zometa. 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.

Martwica kości innych miejsc anatomicznych

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

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

Ból mięśniowo-szkieletowy

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazało ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zometa. Jednakże takie doniesienia nie były częste. Czas pojawienia się objawów może być różny od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy te łagodnieją po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórnym rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zometa lub innym bisfosfonianem.

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 słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

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

Hipokalcemia

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

Zometa zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Jednakże, jeśli przed podaniem produktu leczniczego Zometa do rozcieńczenia użyty zostanie roztwór soli kuchennej (0,9% w/v roztwór chlorku sodu), wówczas otrzymana dawka sodu będzie wyższa.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania bisfosfonianów z antybiotykami z grupy aminoglikozydów, kalcytoniną lub pętlowymi 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 produktu leczniczego Zometa z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi. Podczas leczenia produktem leczniczym Zometa należy również zwrócić uwagę na możliwość powstania hipomagnezemii.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko pogorszenia czynności nerek może zwiększać się wtedy, gdy produkt leczniczy Zometa podaje się w skojarzeniu z talidomidem.

Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy podaje się produkt leczniczy Zometa 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. Produkt leczniczy Zometa nie stosować w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić unikanie zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany do mleka. Produkt leczniczy Zometa jest przeciwwskazany do stosowania 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 działań kwasu zoledronowego, co przypisywano hamującemu wpływowi na metabolizm wapnia w kościach, powodującemu hipokalcemię okołoporodową, skutek grupy bisfosfonianów, trudne porody i wcześniejsze zakończenie badania. Wyniki te wykluczyły możliwość definitywnego określenia wpływu kwasu zoledronowego na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i senność mogą wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego stosując produkt leczniczy Zometa należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdu i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Do ważnych zidentyfikowanych działań niepożądanych produktu leczniczego Zometa stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach należą: zaburzenia czynności nerek, martwica kości szczęki, reakcja ostrej fazy, hipokalcemia, migotanie przedsionków, anafilaksja, choroba śródmiąższowa płuc. Częstość występowania każdego z tych działań przedstawiono w Tabeli 1.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 1, zebrano w badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych, po stosowaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg, głównie długookresowo.

Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze. Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często

($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	Niedokrwistość
Niezbyt często:	Trombocytopenia, leukopenia
Rzadko:	Pancytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często:	Reakcja nadwrażliwości
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Rzadko:	Splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność
Bardzo rzadko:	Drgawki, niedoczulica i tężyczka (wtórne do hipokalcemii)
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	Zapalenie spojówek
Niezbyt często:	Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu
Rzadko:	Zapalenie błony naczyniowej oka
Bardzo rzadko:	Zapalenie nadtwardówki
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często:	Nadciśnienie, niedociśnienie, migotanie przedsionków, niedociśnienie objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową
Rzadko:	Bradykardia, arytmia serca (wtórna do hipokalcemii)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli
Rzadko:	Choroba śródmiąższowa płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często:	Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt
Niezbyt często:	Biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często:	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	Bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból
Niezbyt często:	Skurcze mięśni, martwica kości szczęki
Bardzo rzadko:	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) i innych miejsc anatomicznych, w tym kości udowej i biodra
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Często:	Zaburzenie czynności nerek
Niezbyt często:	Ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz
Rzadko:	Nabyty zespół Fanconiego
Nieznana:	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie)
Niezbyt często:	Oslabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie), bóle 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 i mocznika we krwi, hipokalcemia
Niezbyt często:	Hipomagnezemia, hipokaliemia
Rzadko:	Hiperkaliemia, hipernatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Zometa było związane ze zgłoszeniami zaburzeń czynności nerek. W zbiorczej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pochodzących z badań rejestracyjnych produktu leczniczego Zometa w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z przerzutami do kości, częstość występowania zaburzeń czynności nerek (działań niepożądanych) podejrzewanych o związek z produktem leczniczym Zometa była następująca: szpiczak mnogi (3,2%), rak prostaty (3,1%), rak piersi (4,3%), płuc i inne nowotwory lite (3,2%). Do czynników mogących zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należy odwodnienie, współistniejące zaburzenia czynności nerek, wielokrotne cykle leczenia produktem leczniczym Zometa lub innymi bisfosfonianami, jak również jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych lub krótszego czasu infuzji niż obecnie zalecany. U pacjentów, którzy przyjęli początkową dawkę lub pojedynczą dawkę wynoszącą 4 mg kwasu zoledronowego, zgłaszano pogorszenie czynności nerek, progresję do niewydolności nerek lub do dializowania (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Zgłaszano przypadki martwicy kości (szczęki i żuchwy), przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak produkt leczniczy Zometa (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy i stwierdzono 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 ślepy, 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 (PMO). Całkowita częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 2,5% (96 spośród 3 862) i 1,9% (75 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy i placebo. Częstość ciężkich działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków wyniosła 1,3% (51 spośród 3 862) i 0,6% (22 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy i placebo. Dysproporcji obserwowanej w tym badaniu nie stwierdzano w innych badaniach z kwasem zoledronowym, także w badaniach z produktem leczniczym Zometa (kwas zoledronowy) 4 mg podawane 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 mięśni, ból głowy, bóle kończyn, nudności, wymioty, biegunka, bóle stawów i zapalenie stawów z obrzękiem. Czas wystąpienia reakcji ostrej fazy wynosi ≤ 3 dni po podaniu infuzji produktu leczniczego Zometa, a reakcję tę określa się również terminem objawy „grypopodobne” lub objawy „po podaniu dawki”.

Nietypowe złamania kości udowej

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

Działania niepożądane leku związane z hipokalcemią

Hipokalcemia jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Zometa w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd przypadków zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu dostarczył wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem produktem leczniczym Zometa, 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 tężyczką (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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z ostrym przedawkowaniem produktu leczniczego Zometa jest ograniczone. Zgłaszano niezamierzone podanie dawek wynoszących 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 w infuzji, zależnie od wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny 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 ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność 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, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne.

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

W pierwszym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z placebo w zapobieganiu powikłaniom kostnym (ang. skeletal related events–SRE) u pacjentów z rakiem prostaty. Kwas zoledronowy w dawce 4 mg znacząco zmniejszał ilość pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod SRE, zwiększał medianę czasu do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o ponad 5 miesięcy i zmniejszał ilość powikłań kostnych w ciągu roku na jednego pacjenta (ang. skeletal morbidity rate–SMR). Analiza przypadków wielokrotnych wykazała zmniejszenie o 36% ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Pacjenci otrzymujący kwas zoledronowy w dawce 4 mg donosili o mniejszym wzroście bólu w porównaniu z otrzymującymi placebo. Różnica osiągnęła istotność statystyczną w 3, 9, 21 i 24 miesiącu. U mniejszej liczby pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg wystąpiły patologiczne złamania. Wyniki leczenia były słabiej wyrażone u pacjentów z uszkodzeniami blastycznymi. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 2.

W drugim badaniu obejmującym guzy lite inne niż rak sutka lub prostaty, kwas zoledronowy w dawce 4 mg istotnie zmniejszał liczbę pacjentów z SRE, zwiększał medianę czasu do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o ponad 2 miesiące i zmniejszał SMR. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała 30,7% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 2 Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem prostaty leczeni hormonalnie)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia kości</u>	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procent pacjentów z SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Wartość p	0,028		0,052		0,119	
Mediana czasu do SRE (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
Wartość p	0,009		0,020		0,055	
SMR	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Wartość p	0,005		0,023		0,060	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnego wystąpienia SRE** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,002		NA		NA	

* Obejmuje złamania kręgow i inne

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

NR nie osiągnięto

NA nie dotyczy

Tabela 3 Wyniki skuteczności (guzy łe inne niż rak sutka lub prostaty)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia kości</u>	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procent pacjentów z SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Wartość p	0,039		0,064		0,173	
Mediana czasu do SRE (dni)	236	155	NR	NR	424	307
Wartość p	0,009		0,020		0,079	
SMR	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Wartość p	0,012		0,066		0,099	
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia licznych przypadków** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,003		NA		NA	

* Obejmuje złamanie kręgow i inne

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

NR nie osiągnięto

NA 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 mnogim lub rakiem sutka, u których wystąpiło co najmniej jedno uszkodzenie kości. Wyniki wskazują, że kwas zoledronowy w dawce 4 mg wykazywał skuteczność porównywalną z pamidronianem (Pam) w dawce 90 mg w zapobieganiu SRE. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała 16% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących pamidronian. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4 Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem sutka i szpiczakiem mnogim)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia kości</u>	
	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procent pacjentów z SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Wartość p	0,198		0,653		0,037	
Mediana czasu do SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR
Wartość p	0,151		0,672		0,026	
SMR	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Wartość p	0,084		0,614		0,015	
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia licznych przypadków** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,030		NA		NA	

* Obejmuje złamanie kręgow i inne

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

** NR=nie osiągnięto

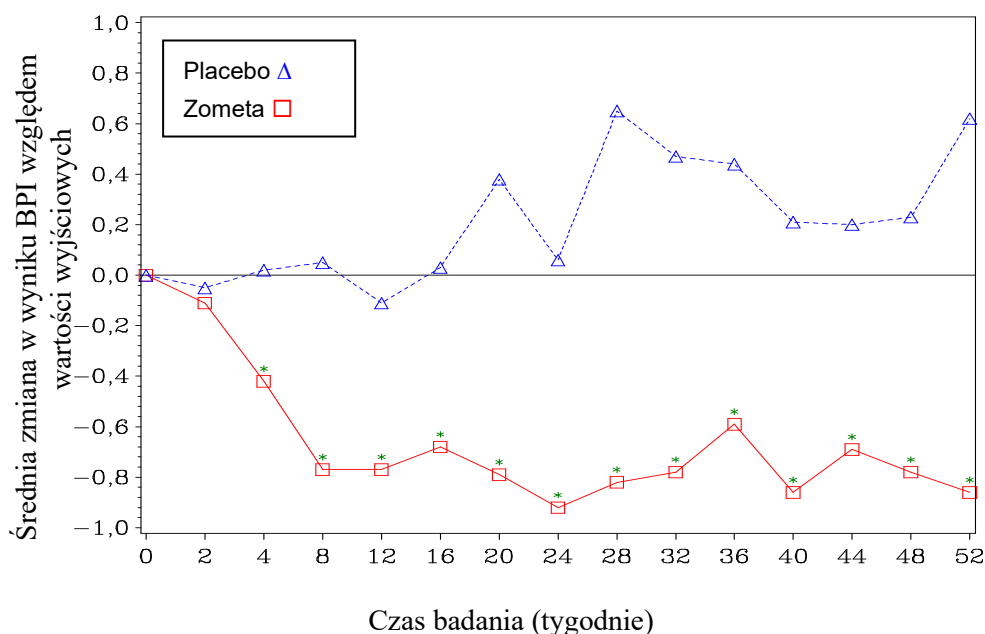
NA nie dotyczy

Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, 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, obliczanych jako całkowita liczba powikłań kostnych (z wyjątkiem hiperkalcemii oraz po uwzględnieniu wcześniejszych złamań) podzielona przez całkowity okres ryzyka. Pacjentki otrzymywały kwas zoledronowy w dawce 4 mg lub placebo co cztery tygodnie przez jeden rok. Dokonano równomiernego przydziału pacjentek do grupy kwasu zoledronowego lub do grupy placebo.

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

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

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



Badanie CZOL446EUS122/SWOG

Głównym celem tego badania obserwacyjnego było oszacowanie skumulowanej częstości występowania martwicy kości szczęki po upływie 3 lat u pacjentów z rakiem i przerzutami do kości przyjmujących kwas zoledronowy. Terapię inhibitorem resorpcji kości, inne rodzaje terapii przeciwnowotworowej oraz opiekę stomatologiczną prowadzono zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu zapewnienia jak najlepszej opieki zdrowotnej (opiekę akademicką i środowiskową). Początkowe badanie stomatologiczne było zalecane, jednak nie było ono obowiązkowe.

Wśród 3491 pacjentów kwalifikujących się do oceny potwierdzono 87 przypadków rozpoznania martwicy kości szczęki. Szacowany skumulowany odsetek potwierdzonych przypadków martwicy kości szczęki po upływie 3 lat wyniósł 2,8% (95% CI: 2,3–3,5%) łącznie. Odsetek po 1. roku wyniósł 0,8%, a po 2. roku – 2,0%. Odsetek potwierdzonych przypadków martwicy kości szczęki po 3 latach był najwyższy wśród pacjentów ze szpiczakiem (4,3%), a najniższy wśród pacjentek z rakiem piersi (2,4%). Liczba potwierdzonych przypadków choroby była w sposób statystycznie istotny większa wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim ($p=0,03$) niż wśród pozostałych pacjentów z nowotworami złośliwymi łącznie.

Wyniki badań klinicznych w leczeniu TIH

Badania kliniczne kwasu zoledronowego w hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH) wykazały, że wpływa on na zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy i obniżenie wydalania wapnia przez nerki. W badaniach I fazy dotyczących doboru dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH), stwierdzono, że dawki skuteczne mieściły się w przybliżeniu w zakresie 1,2 do 2,5 mg.

W celu porównania skuteczności kwasu zoledronowego w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg, połączono, poddając zaplanowanej analizie wyniki dwóch, podstawowych, wieloośrodkowych badań u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH). Skorygowane względem albumin

stężenie wapnia w surowicy powracało szybciej do wartości prawidłowych w 4. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawce 8 mg i w 7. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawkach 4 mg i 8 mg. Obserwowano następujący odsetek odpowiedzi:

Tabela 5 Odsetek całkowitych odpowiedzi uzyskanych w poszczególnych dniach leczenia, w połączonych badaniach dotyczących TIH

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

Mediana czasu potrzebnego do uzyskania prawidłowego stężenia wapnia w surowicy (normokalcemii) wynosiła 4 dni. Mediana czasu do ponownego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami ($\geq 2,9$ mmol/l) wynosiła 30–40 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 było statystycznie istotnej różnicy między dwoma dawkami kwasu zoledronowego.

W badaniach klinicznych, kwas zoledronowy w dawce 8 mg podano ponownie 69 pacjentom, u których doszło do ponownego zwiększenia stężenia wapnia lub którzy byli niewrażliwi na początkowe leczenie (kwas zoledronowy w dawce 4 mg, 8 mg lub pamidronian w dawce 90 mg). Wskaźnik odpowiedzi u tych pacjentów wynosił ok. 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 wykonanych u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH) ogólny profil bezpieczeństwa (rodzaj i ciężkość działań niepożądanych) wśród wszystkich trzech leczonych grup (kwas zoledronowy w dawce 4 mg i 8 mg oraz pamidronian w dawce 90 mg) był podobny.

Dzieci i młodzież

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

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci (w wieku od 1 do 17 lat) z ciężką wrodzoną łamliwością kości (typu I, III i IV) porównano z działaniem pamidronianu po podaniu dożylnym w jednym międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem odpowiednio 74 i 76 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych. Okres leczenia w tym badaniu wynosił 12 miesięcy i był poprzedzony 4-9 tygodniowym okresem kwalifikacji, podczas którego dzieci przyjmowały witaminę D i wapń pierwiastkowy 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. 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. Fazę rozszerzoną badania przeprowadzono w celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa ogólnego i bezpieczeństwa dla nerek po podaniu kwasu zoledronowego raz w roku lub dwa razy w roku przez dalsze 12 miesięcy dzieciom, które ukończyły 12-miesięczne leczenie kwasem zoledronowym lub pamidronianem w badaniu głównym.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego (BMD) po 12 miesiącach leczenia. Szacunkowe wyniki badania nad BMD były podobne, ale badanie nie było wystarczająco dobrze zaprojektowane, aby wykazać przewagę skuteczności kwasu zoledronowego. W szczególności, nie było oczywistych dowodów na skuteczność w przypadku wystąpienia złamania lub bólu. Działania niepożądane obejmujące złamania kości długich kończyn dolnych zgłaszano u około 24% (kość udowa) i 14% (kość piszczelowa) pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w stosunku do 12% i 5%

pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości leczonych pamidronianem, bez względu na typ choroby i związek przyczynowy, ale liczba złamań była porównywalna u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i pamidronianem: 43% (32/74) w stosunku do 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 u tej grupy pacjentów był podobny do działań niepożądanych obserwowanych wcześniej u dorosłych z zaawansowanym rakiem kości (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 6 pogrupowano według częstości występowania. Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 6 Działania niepożądane zaobserwowane u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości¹

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Zaburzenia serca	
Często:	Tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Nieżyt nosa i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Wymioty, nudności
Często:	Ból brzucha
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Gorączka, zmęczenie
Często:	Reakcje ostrej fazy, ból
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Hipokalcemia
Często:	Hipofosfatemia

¹ Działania niepożądane występujące z częstością $< 5\%$ oceniono pod względem medycznym i wykazano, że te przypadki są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Zometa (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 uchyliła obowiązek dołączania wyników badań kwasu zoledronowego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową i zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 wydala się przez nerki w formie niezmiennionej. W ciągu pierwszych 24 godzin, $39 \pm 16\%$ podanej dawki leku pojawia się w moczu, podczas gdy pozostała część wiąże się przede wszystkim z tkanką kostną. Z kości 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. Przedłużenie czasu infuzji z 5 minut do 15 minut spowodowało zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec infuzji o 30%, ale nie miało wpływu na powierzchnię pola pod krzywą w układzie stężenie w osoczu względem 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. W badaniach na zwierzętach mniej niż 3% podanej dawki leku wydalało się z kałem, co wskazuje, że wątroba nie odgrywa istotnej roli w farmakokinetyce kwasu zoledronowego.

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego był skorelowany z klirensem kreatyniny. Klirens nerkowy stanowi $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, którego średnia wartość u 64 badanych pacjentów z rakiem wynosiła 84 ± 29 ml/min (w zakresie od 22 do 143 ml/min). Analiza populacyjna wykazała, że u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 20 ml/min (ciężkie zaburzenie czynności nerek) lub 50 ml/min (umiarkowane zaburzenie czynności nerek), przewidywany klirens kwasu zoledronowego powinien wynosić odpowiednio 37% i 72% klirensu u pacjenta z klirensem kreatyniny wynoszącym 84 ml/min. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) dostępne są tylko ograniczone dane farmakokinetyczne.

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

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane farmakokinetyczne u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości wskazują, że farmakokinetyka kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 3 do 17 lat jest podobna jak u pacjentów dorosłych po podaniu podobnej dawki w mg/kg mc. 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 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.

Toksyczność długo- i krótkookresowa po podaniu wielokrotnym

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. Zjawisko to jest wynikiem farmakologicznego działania związku polegającego na zahamowaniu procesu resorpcji kości.

W badaniach długookresowych, z wielokrotnym podawaniem pozajelitowym u zwierząt, margines bezpieczeństwa w odniesieniu do wpływu na nerki był wąski. Jednakże skumulowane wyniki badania największych dawek nie powodujących 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 reprodukcję

Kwas zoledronowy podawany podskórnie szczurom w dawkach $\geq 0,2$ mg/kg, wykazywał działanie teratogenne. Chociaż nie obserwowano działania teratogennego lub toksycznego na płód u królików, jednak stwierdzano toksyczne działanie u matek. U szczurów, po podaniu najniższej badanej dawki (0,01 mg/kg mc.) obserwowano dystocję.

Mutagenność i rakotwórczość

Przeprowadzone testy na mutagenność i rakotwórczość nie wykazały mutagennego ani rakotwórczego działania kwasu zoledronowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek w fiolce:	mannitol
	sodu cytrynian
Rozpuszczalnik w ampułce:	woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, przygotowany roztwór produktu leczniczego Zometa należy rozcieńczyć 0,9% m/v roztworem chlorku sodu lub 5% m/v roztworem glukozy.

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzony i rozcieńczony roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C. Następnie, przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem: 6 ml bezbarwna fiolka szklana ze szkła hydrolitycznego typu I (Ph.Eur.).

Ampułka z rozpuszczalnikiem: 5 ml ampułka z bezbarwnego szkła.

Opakowania jednostkowe zawierające 1 lub 4 fiołki i odpowiednio 1 lub 4 ampułki z wodą do wstrzykiwań.

Opakowania zbiorcze zawierające 10 (10 opakowań 1+1) fiołek i ampułek z wodą do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji należy rozpuścić w fiolce używając 5 ml wody do wstrzykiwań z ampułki załączonej do opakowania produktu leczniczego. Należy całkowicie rozpuścić proszek przed pobraniem roztworu z fiołki. Następnie należy rozcieńczyć odpowiednią ilość odtworzonego roztworu w 100 ml roztworu nie zawierającego jonów wapnia (0,9% m/v roztwór chlorku sodu lub 5% m/v roztwór glukozy).

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

Podczas przygotowywania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki. Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy używać wyłącznie przezroczystych roztworów, bez wytrąconych cząstek i zabarwienia.

Zaleca się pracownikom służby zdrowia nie wrzucanie niewykorzystanych resztek produktu leczniczego Zometa 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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/001-003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.03.2006

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręków, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.
- Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. *tumor-induced hypercalcaemia*–TIH) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami z przerzutami do kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni.

Pacjenci powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę.

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

Leczenie TIH

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

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

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

Rozpoczynając terapię produktem leczniczym Zometa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do kości, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny (CLcr). Klirens kreatyniny oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcroft-Gaulta. Produkt leczniczy Zometa nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość CLcr < 30 ml/min. W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Zometa wyłączono z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 265 $\mu\text{mol/l}$ lub 3,0 mg/dl.

U pacjentów z przerzutami do kości i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, definiowanymi w tej populacji na podstawie wartości CLcr od 30 do 60 ml/min, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Zometa (patrz także punkt 4.4):

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

*Dawki obliczono przyjmując, że docelowe wartości AUC wynoszą 0,66 (mg•h/l) (CLcr=75 ml/min). Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u pacjentów z klirensiem kreatyniny 75 ml/min.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zometa, przed podaniem każdej następnej dawki należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy, a leczenie należy przerwać, jeśli czynność nerek ulegnie pogorszeniu. W badaniach klinicznych pogorszenie czynności nerek definiowano w następujący sposób:

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

W badaniach klinicznych wznawiano podawanie produktu leczniczego Zometa tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej $\pm 10\%$ (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem leczniczym Zometa należy wznowić podając taką samą dawkę, jaką podawano w chwili przerwania terapii.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zometa 4 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, następnie rozcieńczony w 100 ml (patrz punkt 6.6), należy podawać w pojedynczej infuzji dożylnej trwającej przynajmniej 15 minut.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zometa (patrz punkt „Dawkowanie” powyżej i punkt 4.4).

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zometa

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 jałowego roztworu 0,9% NaCl lub w 5% roztworze glukozy. Dawkę leku należy podać w jednorazowej infuzji dożylnej, trwającej nie krócej niż 15 minut.

Nie należy mieszać koncentratu produktu leczniczego Zometa z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu, i należy go podawać jako pojedynczą dawkę dożylną przez oddzielną linię infuzyjną.

Należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjentów przed i po podaniu produktu leczniczego Zometa.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zometa należy dokładnie monitorować badane standardowo w hiperkalcemii parametry metaboliczne, takie jak: stężenie wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy. W przypadku wystąpienia hipokalcemii, hipofosfatemii lub hipomagnezdemii, może być konieczne wprowadzenie krótkotrwałej terapii uzupełniającej. Pacjenci z nieleczoną hiperkalcemią mają z reguły w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek. Dlatego u takich pacjentów należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkt leczniczy Zometa zawiera tę samą substancję czynną co produkt leczniczy Aclasta (kwas zoledronowy). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zometa nie powinni jednocześnie otrzymywać produktu leczniczego Aclasta lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

Stan pacjentów z TIH i objawami pogorszenia czynności nerek należy odpowiednio ocenić, decydując, czy oczekiwana korzyść wynikająca z podawania produktu leczniczego Zometa przewyższa możliwe ryzyko.

Podjmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobieżenia powikłaniom kostnym należy pamiętać, że początek efektu leczniczego występuje po 2–3 miesiącach.

Istnieją doniesienia o pogorszeniu czynności nerek po zastosowaniu produktu leczniczego Zometa. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenie czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, podawanie wielu cykli produktu leczniczego Zometa i innych bisfosfonianów oraz zastosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki. Pogorszenie czynności nerek jest rzadsze, chociaż możliwe po podaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w czasie 15 minut. Donoszono o pogorszeniu funkcji nerek do niewydolności nerek i konieczności przeprowadzenia dializ u pacjentów po dawce początkowej lub pojedynczej 4 mg kwasu zoledronowego. Także, chociaż rzadziej, u niektórych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zometa długotrwale w zalecanych dawkach, w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, może wystąpić zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

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

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

Niewydolność wątroby

Z uwagi na ograniczone dane kliniczne w grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Martwica

Martwica kości szczęki

Występowanie martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zometa zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych. Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz z literatury fachowej wskazują na większą częstość występowania martwicy kości szczęki w zależności od rodzaju nowotworu złośliwego (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi). W jednym z badań stwierdzono częstsze przypadki martwicy kości szczęki u pacjentów ze szpiczakiem w porównaniu z innym rodzajami nowotworów (patrz punkt 5.1).

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 dawka skumulowana bisfosfonianu;
- 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 produktem leczniczym Zometa. 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.

Martwica kości innych miejsc anatomicznych

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

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

Ból mięśniowo-szkieletowy

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazało ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zometa. Jednakże takie doniesienia nie były częste. Czas pojawienia się objawów może być różny od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy te łagodnieją po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórnym rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zometa lub innym bisfosfonianem.

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 słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

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

Hipokalcemia

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

Zometa zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Jednakże, jeśli przed podaniem produktu leczniczego Zometa do rozcieńczenia użyty zostanie roztwór soli kuchennej (0,9% w/v roztwór chlorku sodu), wówczas otrzymana dawka sodu będzie wyższa.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania bisfosfonianów z antybiotykami z grupy aminoglikozydów, kalcytoniną lub pętlowymi 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 produktu leczniczego Zometa z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi. Podczas leczenia produktem leczniczym Zometa należy również zwrócić uwagę na możliwość powstania hipomagnezemii.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko pogorszenia czynności nerek może zwiększać się wtedy, gdy produkt leczniczy Zometa podaje się w skojarzeniu z talidomidem.

Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy podaje się produkt leczniczy Zometa 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. Produkt leczniczy Zometa nie stosować w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić unikanie zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany do mleka. Produkt leczniczy Zometa jest przeciwwskazany do stosowania 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 działań kwasu zoledronowego, co przypisywano hamującemu wpływowi na metabolizm wapnia w kościach, powodującemu hipokalcemię okołoporodową, skutek grupy bisfosfonianów, trudne porody i wcześniejsze zakończenie badania. Wyniki te wykluczyły możliwość definitywnego określenia wpływu kwasu zoledronowego na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i senność mogą wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego stosując produkt leczniczy Zometa należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdu i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Do ważnych zidentyfikowanych działań niepożądanych produktu leczniczego Zometa stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach należą: zaburzenia czynności nerek, martwica kości szczęki, reakcja ostrej fazy, hipokalcemia, migotanie przedsionków, anafilaksja choroba śródmiąższowa płuc. Częstość występowania każdego z tych działań przedstawiono w Tabeli 1.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 1, zebrano w badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych, po stosowaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg, głównie długookresowo.

Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze. Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często

($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	Niedokrwistość
Niezbyt często:	Trombocytopenia, leukopenia
Rzadko:	Pancytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często:	Reakcja nadwrażliwości
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Rzadko:	Splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność
Bardzo rzadko:	Drgawki, niedoczulica i tężyczka (wtórne do hipokalcemii)
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	Zapalenie spojówek
Niezbyt często:	Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu
Rzadko:	Zapalenie błony naczyniowej oka
Bardzo rzadko:	Zapalenie nadtwardówki
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często:	Nadciśnienie, niedociśnienie, migotanie przedsionków, niedociśnienie objawiające się omdleniem lub zapaściami sercową
Rzadko:	Bradykardia, arytmia serca (wtórna do hipokalcemii)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli
Rzadko:	Choroba śródmiąższowa płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często:	Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt
Niezbyt często:	Biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często:	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	Bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból
Niezbyt często:	Skurcze mięśni, martwica kości szczęki
Bardzo rzadko:	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) i innych miejsc anatomicznych, w tym kości udowej i biodra
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Często:	Zaburzenie czynności nerek
Niezbyt często:	Ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz
Rzadko:	Nabyty zespół Fanconiego
Nieznana:	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie)
Niezbyt często:	Oslabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie), bóle 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 i mocznika we krwi, hipokalcemia
Niezbyt często:	Hipomagnezemia, hipokaliemia
Rzadko:	Hiperkaliemia, hipernatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Zometa było związane ze zgłoszeniami zaburzeń czynności nerek. W zbiorczej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pochodzących z badań rejestracyjnych produktu leczniczego Zometa w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z przerzutami do kości, częstość występowania zaburzeń czynności nerek (działań niepożądanych) podejrzewanych o związek z produktem leczniczym Zometa była następująca: szpiczak mnogi (3,2%), rak prostaty (3,1%), rak piersi (4,3%), płuc i inne nowotwory lite (3,2%). Do czynników mogących zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należy odwodnienie, współistniejące zaburzenia czynności nerek, wielokrotne cykle leczenia produktem leczniczym Zometa lub innymi bisfosfonianami, jak również jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych lub krótszego czasu infuzji niż obecnie zalecany. U pacjentów, którzy przyjęli początkową dawkę lub pojedynczą dawkę wynoszącą 4 mg kwasu zoledronowego, zgłaszano pogorszenie czynności nerek, progresję do niewydolności nerek lub do dializowania (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Zgłaszano przypadki martwicy kości (szczęki i żuchwy), przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak produkt leczniczy Zometa (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy i stwierdzono 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 ślepy, 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 (PMO). Całkowita częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 2,5% (96 spośród 3 862) i 1,9% (75 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy i placebo. Częstość ciężkich działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków wyniosła 1,3% (51 spośród 3 862) i 0,6% (22 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy i placebo. Dysproporcji obserwowanej w tym badaniu nie stwierdzano w innych badaniach z kwasem zoledronowym, także w badaniach z produktem leczniczym Zometa (kwas zoledronowy) 4 mg podawane 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 mięśni, ból głowy, bóle kończyn, nudności, wymioty, biegunka, bóle stawów i zapalenie stawów z obrzękiem. Czas wystąpienia reakcji ostrej fazy wynosi ≤ 3 dni po podaniu infuzji produktu leczniczego Zometa, a reakcję tę określa się również terminem objawy „grypopodobne” lub objawy „po podaniu dawki”.

Nietypowe złamania kości udowej

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

Działania niepożądane leku związane z hipokalcemią

Hipokalcemia jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Zometa w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd przypadków zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu dostarczył wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem produktem leczniczym Zometa, 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z ostrym przedawkowaniem produktu leczniczego Zometa jest ograniczone. Zgłaszano niezamierzone podanie dawek wynoszących 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 w infuzji, zależnie od wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny 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 ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność 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, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne.

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

W pierwszym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z placebo w zapobieganiu powikłaniom kostnym (ang. skeletal related events–SRE) u pacjentów z rakiem prostaty. Kwas zoledronowy w dawce 4 mg znacząco zmniejszał ilość pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod SRE, zwiększał medianę czasu do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o ponad 5 miesięcy i zmniejszał ilość powikłań kostnych w ciągu roku na jednego pacjenta (ang. skeletal morbidity rate–SMR). Analiza przypadków wielokrotnych wykazała zmniejszenie o 36% ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Pacjenci otrzymujący kwas zoledronowy w dawce 4 mg donosili o mniejszym wzroście bólu w porównaniu z otrzymującymi placebo. Różnica osiągnęła istotność statystyczną w 3, 9, 21 i 24 miesiącu. U mniejszej liczby pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg wystąpiły patologiczne złamania. Wyniki leczenia były słabiej wyrażone u pacjentów z uszkodzeniami blastycznymi. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 2.

W drugim badaniu obejmującym guzy łagodne inne niż rak sutki lub prostaty, kwas zoledronowy w dawce 4 mg istotnie zmniejszał liczbę pacjentów z SRE, zwiększał medianę czasu do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o ponad 2 miesiące i zmniejszał SMR. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała 30,7% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 2 Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem prostaty leczeni hormonalnie)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia Kości</u>	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procent pacjentów z SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Wartość p	0,028		0,052		0,119	
Mediana czasu do SRE (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
Wartość p	0,009		0,020		0,055	
SMR	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Wartość p	0,005		0,023		0,060	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnego wystąpienia SRE** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,002		NA		NA	

* Obejmuje złamania kręgow i inne

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

NR nie osiągnięto

NA nie dotyczy

Tabela 3 Wyniki skuteczności (guzy lite inne niż rak sutka lub prostaty)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia Kości</u>	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procent pacjentów z SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Wartość p	0,039		0,064		0,173	
Mediana czasu do SRE (dni)	236	155	NR	NR	424	307
Wartość p	0,009		0,020		0,079	
SMR	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Wartość p	0,012		0,066		0,099	
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia licznych przypadków** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,003		NA		NA	

* Obejmuje złamanie kręgow i inne

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

NR nie osiągnięto

NA 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 mnogim lub rakiem sutka, u których wystąpiło co najmniej jedno uszkodzenie kości. Wyniki wskazują, że kwas zoledronowy w dawce 4 mg wykazywał skuteczność porównywalną z pamidronianem (Pam) w dawce 90 mg w zapobieganiu SRE. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała 16% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących pamidronian. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4 Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem sutka i szpiczakiem mnogim)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia Kości</u>	
	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procent pacjentów z SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Wartość p	0,198		0,653		0,037	
Mediana czasu do SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR
Wartość p	0,151		0,672		0,026	
SMR	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Wartość p	0,084		0,614		0,015	
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia licznych przypadków** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,030		NA		NA	

* Obejmuje złamanie kręgow i inne

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

** NR=nie osiągnięto

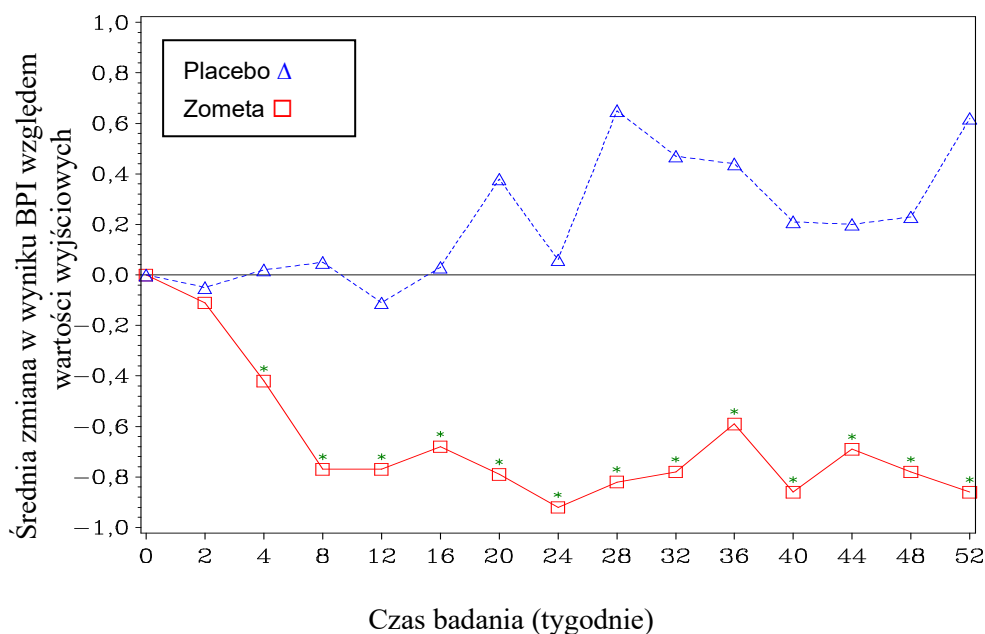
NA nie dotyczy

Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, 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, obliczanych jako całkowita liczba powikłań kostnych (z wyjątkiem hiperkalcemii oraz po uwzględnieniu wcześniejszych złamań) podzielona przez całkowity okres ryzyka. Pacjentki otrzymywały kwas zoledronowy w dawce 4 mg lub placebo co cztery tygodnie przez jeden rok. Dokonano równomiernego przydziału pacjentek do grupy kwasu zoledronowego lub do grupy placebo.

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

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

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



Badanie CZOL446EUS122/SWOG

Głównym celem tego badania obserwacyjnego było oszacowanie skumulowanej częstości występowania martwicy kości szczęki po upływie 3 lat u pacjentów z rakiem i przerzutami do kości przyjmujących kwas zoledronowy. Terapię inhibitorem resorpcji kości, inne rodzaje terapii przeciwnowotworowej oraz opiekę stomatologiczną prowadzono zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu zapewnienia jak najlepszej opieki zdrowotnej (opiekę akademicką i środowiskową). Początkowe badanie stomatologiczne było zalecane, jednak nie było ono obowiązkowe.

Wśród 3491 pacjentów kwalifikujących się do oceny potwierdzono 87 przypadków rozpoznania martwicy kości szczęki. Szacowany skumulowany odsetek potwierdzonych przypadków martwicy kości szczęki po upływie 3 lat wyniósł 2,8% (95% CI: 2,3–3,5%) łącznie. Odsetek po 1. roku wyniósł 0,8%, a po 2. roku – 2,0%. Odsetek potwierdzonych przypadków martwicy kości szczęki po 3 latach był najwyższy wśród pacjentów ze szpiczakiem (4,3%), a najniższy wśród pacjentek z rakiem piersi (2,4%). Liczba potwierdzonych przypadków choroby była w sposób statystycznie istotny większa wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim ($p=0,03$) niż wśród pozostałych pacjentów z nowotworami złośliwymi łącznie.

Wyniki badań klinicznych w leczeniu TIH

Badania kliniczne kwasu zoledronowego w hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH) wykazały, że wpływa on na zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy i obniżenie wydalania wapnia przez nerki. W badaniach I fazy dotyczących doboru dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej hiperkalcemii wywołaną chorobą nowotworową (TIH), stwierdzono, że dawki skuteczne mieściły się w przybliżeniu w zakresie 1,2 do 2,5 mg.

W celu porównania skuteczności kwasu zoledronowego w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg, połączono, poddając zaplanowanej analizie wyniki dwóch, podstawowych, wielośrodkowych badań u

pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH). Skorygowane względem albumin stężenie wapnia w surowicy powracało szybciej do wartości prawidłowych w 4. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawce 8 mg i w 7. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawkach 4 mg i 8 mg. Obserwowano następujący odsetek odpowiedzi:

Tabela 5 Odsetek całkowitych odpowiedzi uzyskanych w poszczególnych dniach leczenia, w połączonych badaniach dotyczących TIH

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

Mediana czasu potrzebnego do uzyskania prawidłowego stężenia wapnia w surowicy (normokalcemii) wynosiła 4 dni. Mediana czasu do ponownego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami ($\geq 2,9$ mmol/l) wynosiła 30–40 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 było statystycznie istotnej różnicy między dwoma dawkami kwasu zoledronowego.

W badaniach klinicznych, kwas zoledronowy w dawce 8 mg podano ponownie 69 pacjentom, u których doszło do ponownego zwiększenia stężenia wapnia lub którzy byli niewrażliwi na początkowe leczenie (kwas zoledronowy w dawce 4 mg, 8 mg lub pamidronian w dawce 90 mg). Wskaźnik odpowiedzi u tych pacjentów wynosił ok. 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 wykonanych u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH) ogólny profil bezpieczeństwa (rodzaj i ciężkość działań niepożądanych) wśród wszystkich trzech leczonych grup (kwas zoledronowy w dawce 4 mg i 8 mg oraz pamidronian w dawce 90 mg) był podobny.

Dzieci i młodzież

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

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci (w wieku od 1 do 17 lat) z ciężką wrodzoną łamliwością kości (typu I, III i IV) porównano z działaniem pamidronianu po podaniu dożylnym w jednym międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem odpowiednio 74 i 76 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych. Okres leczenia w tym badaniu wynosił 12 miesięcy i był poprzedzony 4-9 tygodniowym okresem kwalifikacji, podczas którego dzieci przyjmowały witaminę D i wapń pierwiastkowy 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. 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. Fazę rozszerzoną badania przeprowadzono w celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa ogólnego i bezpieczeństwa dla nerek po podaniu kwasu zoledronowego raz w roku lub dwa razy w roku przez dalsze 12 miesięcy dzieciom, które ukończyły 12-miesięczne leczenie kwasem zoledronowym lub pamidronianem w badaniu głównym.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego (BMD) po 12 miesiącach leczenia. Szacunkowe wyniki badania nad BMD były podobne, ale badanie nie było wystarczająco dobrze zaprojektowane, aby wykazać przewagę skuteczności kwasu zoledronowego. W szczególności, nie było oczywistych dowodów na skuteczność w przypadku wystąpienia złamania lub bólu. Działania niepożądane obejmujące złamania kości długich kończyn dolnych zgłaszano u około 24% (kość udowa)

i 14% (kość piszczelowa) pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w stosunku do 12% i 5% pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości leczonych pamidronianem, bez względu na typ choroby i związek przyczynowy, ale liczba złamań była porównywalna u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i pamidronianem: 43% (32/74) w stosunku do 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 u tej grupy pacjentów był podobny do działań niepożądanych obserwowanych wcześniej u dorosłych z zaawansowanym rakiem kości (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 6 pogrupowano według częstości występowania. Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 6 Działania niepożądane zaobserwowane u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości¹

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Zaburzenia serca	
Często:	Tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Nieżyt nosa i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Wymioty, nudności
Często:	Ból brzucha
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Gorączka, zmęczenie
Często:	Reakcje ostrej fazy, ból
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Hipokalcemia
Często:	Hipofosfatemia

¹ Działania niepożądane występujące z częstością $< 5\%$ oceniono pod względem medycznym i wykazano, że te przypadki są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Zometa (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 uchyliła obowiązek dołączania wyników badań kwasu zoledronowego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową i zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 wydala 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 kości 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. Przedłużenie czasu infuzji z 5 minut do 15 minut spowodowało zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec infuzji o 30%, ale nie miało wpływu na powierzchnię pola pod krzywą w układzie stężenie w osoczu względem 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. W badaniach na zwierzętach mniej niż 3% podanej dawki leku wydalało się z kałem, co wskazuje, że wątroba nie odgrywa istotnej roli w farmakokinetyce kwasu zoledronowego.

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego był skorelowany z klirensem kreatyniny. Klirens nerkowy stanowi $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, którego średnia wartość u 64 badanych pacjentów z rakiem wynosiła 84 ± 29 ml/min (w zakresie od 22 do 143 ml/min). Analiza populacyjna wykazała, że u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 20 ml/min (ciężkie zaburzenie czynności nerek) lub 50 ml/min (umiarkowane zaburzenie czynności nerek), przewidywany klirens kwasu zoledronowego powinien wynosić odpowiednio 37% i 72% klirensu u pacjenta z klirensem kreatyniny wynoszącym 84 ml/min. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) dostępne są tylko ograniczone dane farmakokinetyczne.

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

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane farmakokinetyczne u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości wskazują, że farmakokinetyka kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 3 do 17 lat jest podobna jak u pacjentów dorosłych po podaniu podobnej dawki w mg/kg mc. 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 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.

Toksyczność długo- i krótkookresowa po podaniu wielokrotnym

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. Zjawisko to jest wynikiem farmakologicznego działania związku polegającego na zahamowaniu procesu resorpcji kości.

W badaniach długookresowych, z wielokrotnym podawaniem pozajelitowym u zwierząt, margines bezpieczeństwa w odniesieniu do wpływu na nerki był wąski. Jednakże skumulowane wyniki badania największych dawek nie powodujących 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 reprodukcję

Kwas zoledronowy podawany podskórnie szczurom w dawkach $\geq 0,2$ mg/kg, wykazywał działanie teratogenne. Chociaż nie obserwowano działania teratogennego lub toksycznego na płód u królików, jednak stwierdzano toksyczne działanie u matek. U szczurów, po podaniu najniższej badanej dawki (0,01 mg/kg mc.) obserwowano dystocję.

Mutagenność i rakotwórczość

Przeprowadzone testy na mutagenność i rakotwórczość 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

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, produktu leczniczego Zometa, koncentrat należy rozcieńczyć 0,9% m/v roztworem chlorku sodu lub 5% m/v roztworem glukozy.

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka: bezbarwna fiolka szklana z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem, i aluminiowym kapslem z usuwalnym fragmentem.

Opakowania jednostkowe zawierające 1 lub 4 fiołki

Opakowania zbiorcze zawierające 10 (10 opakowań po 1) fiolek.

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 stanowiącego zawartość jednej fiołki lub odpowiednią ilość koncentratu pobraną z fiołki należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu nie zawierającego jonów wapnia (0,9% m/v roztwór chlorku sodu lub 5% m/v roztwór glukozy).

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

Podczas przygotowywania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki. Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy używać wyłącznie przezroczystych roztworów, bez wytrąconych cząstek i zabarwienia.

Zaleca się pracownikom służby zdrowia nie wrzucanie niewykorzystanych resztek produktu leczniczego Zometa 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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/004-006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.03.2003

Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2006

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zometa 4 mg/100 mg roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Klarowny i bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.
- Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. *tumor-induced hypercalcaemia*–TIH) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni.

Pacjenci powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę.

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

Leczenie TIH

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

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

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

Rozpoczynając terapię produktem leczniczym Zometa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do kości, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny (CL_{Cr}). Klirens kreatyniny oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcroft-Gaulta. Produkt leczniczy Zometa nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość CL_{Cr} < 30 ml/min. W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Zometa wyłączono z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 265 $\mu\text{mol/l}$ lub 3,0 mg/dl.

W przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek (definiowaną jako CL_{Cr} > 60 ml/min), kwas zoledronowy 4 mg/100 ml roztwór do infuzji może być podawany bezpośrednio, bez żadnych dalszych przygotowań. U pacjentów z przerzutami do kości i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, definiowanymi w tej populacji na podstawie wartości CL_{Cr} od 30 do 60 ml/min, zaleca się zmniejszenie dawkowania produktu leczniczego Zometa (patrz także punkt 4.4):

Klirens kreatyniny przed leczeniem (ml/min)	Zalecana dawka produktu leczniczego Zometa*
> 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) (CL_{Cr}=75 ml/min). Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u pacjentów z klirens kreatyniny 75 ml/min.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zometa, przed podaniem każdej następnej dawki należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy, a leczenie należy przerwać, jeśli czynność nerek ulegnie pogorszeniu. W badaniach klinicznych pogorszenie czynności nerek definiowano w następujący sposób:

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

W badaniach klinicznych wznawiano podawanie produktu leczniczego Zometa tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej $\pm$ 10% (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem leczniczym Zometa należy wznowić podając taką samą dawkę, jaką podawano w chwili przerwania terapii.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji należy podawać w pojedynczej infuzji dożylnej trwającej przynajmniej 15 minut.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek definiowaną jako $CL_{Cr} > 60$ ml/min, kwas zoledronowy 4 mg/100 ml roztwór do infuzji nie może być dodatkowo rozcieńczany.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zometa (patrz punkt „Dawkowanie” powyżej i punkt 4.4).

W celu przygotowania zmniejszonych dawek dla pacjentów z wyjściowym $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min należy posłużyć się danymi z Tabeli 1 poniżej. Należy odlać z butelki wskazaną objętość roztworu Zometa i zastąpić ją taką samą ilością jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Tabela 1 Przygotowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

Wyjściowy klirens kreatyniny (ml/min)	Odlać następującą objętość produktu leczniczego Zometa roztwór do infuzji (ml)	Zastąpić następującą objętością jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (ml)	Dawka po dostosowaniu (mg kwasu zoledronowego w 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Produktu leczniczego Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji nie wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji i należy go podawać jako pojedynczą dawkę dożylną przez oddzielną linię infuzyjną.

Należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjentów przed i po podaniu produktu leczniczego Zometa.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zometa 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 terapii uzupełniającej. Pacjenci z nieleczoną

hiperkalcemią mają z reguły w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek. Dlatego u takich pacjentów należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek.

Produkt leczniczy Zometa zawiera tę samą substancję czynną co produkt leczniczy Aclasta (kwas zoledronowy). Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zometa nie powinni jednocześnie otrzymywać produktu leczniczego Aclasta lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

Stan pacjentów z TIH i objawami pogorszenia czynności nerek należy odpowiednio ocenić, decydując, czy oczekiwana korzyść wynikająca z podawania produktu leczniczego Zometa przewyższa możliwe ryzyko.

Podjmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobieżenia powikłaniom kostnym należy pamiętać, że początek efektu leczniczego występuje po 2–3 miesiącach.

Istnieją doniesienia o pogorszeniu czynności nerek po zastosowaniu produktu leczniczego Zometa. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenie czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, podawanie wielu cykli produktu leczniczego Zometa i innych bisfosfonianów oraz zastosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki. Pogorszenie czynności nerek jest rzadsze, chociaż możliwe po podaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w czasie 15 minut. Donoszono o pogorszeniu funkcji nerek do niewydolności nerek i konieczności przeprowadzenia dializ u pacjentów po dawce początkowej lub pojedynczej 4 mg kwasu zoledronowego. Także, chociaż rzadziej, u niektórych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zometa długotrwale w zalecanych dawkach, w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, może wystąpić zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

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

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

Niewydolność wątroby

Z uwagi na ograniczone dane kliniczne w grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Martwica

Martwica kości szczęki

Występowanie martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zometa zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych. Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz z literatury fachowej wskazują na większą częstość występowania martwicy kości szczęki w zależności od rodzaju nowotworu złośliwego (zaawansowany

rak piersi, szpiczak mnogi). W jednym z badań stwierdzono częstsze przypadki martwicy kości szczęki u pacjentów ze szpiczakiem w porównaniu z innym rodzajami nowotworów (patrz punkt 5.1).

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 dawka skumulowana 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 produktem leczniczym Zometa. 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.

Martwica kości innych miejsc anatomicznych

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

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

Ból mięśniowo-szkieletowy

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazało ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zometa. Jednakże takie doniesienia nie były częste. Czas pojawienia się objawów może być różny od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów

objawy te łagodnieją po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórным rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zometa lub innym bisfosfonianem.

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 słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

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

Hipokalcemia

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

Zometa zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Jednakże, jeśli przed podaniem produktu leczniczego Zometa do rozcieńczenia użyty zostanie roztwór soli kuchennej (0,9% w/v roztwór chlorku sodu), wówczas otrzymana dawka sodu będzie wyższa.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania bisfosfonianów z antybiotykami z grupy aminoglikozydów, kalcytoniną lub pętlowymi 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 produktu leczniczego Zometa z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi. Podczas leczenia produktem leczniczym Zometa należy również zwrócić uwagę na możliwość powstania hipomagnezemii.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko pogorszenia czynności nerek może zwiększać się wtedy, gdy produkt leczniczy Zometa podaje się w skojarzeniu z talidomidem.

Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy podaje się produkt leczniczy Zometa 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 Zometa nie stosować w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić unikanie zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany do mleka. Produkt leczniczy Zometa jest przeciwwskazany do stosowania 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 działań kwasu zoledronowego, co przypisywano hamującemu wpływowi na metabolizm wapnia w kościach, powodującemu hipokalcemię okołoporodową, skutek grupy bisfosfonianów, trudne porody i wcześniejsze zakończenie badania. Wyniki te wykluczyły możliwość definitywnego określenia wpływu kwasu zoledronowego na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy i senność mogą wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego stosując produkt leczniczy Zometa należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdu i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Do ważnych zidentyfikowanych działań niepożądanych produktu leczniczego Zometa stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach należą: zaburzenia czynności nerek, martwica kości szczęki, reakcja ostrej fazy, hipokalcemia, migotanie przedsionków, anafilaksja choroba śródmiąższowa płuc. Częstość występowania każdego z tych działań przedstawiono w Tabeli 2.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 2, zebrano w badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych, po stosowaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg, głównie długookresowo.

Tabela 2

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

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	Niedokrwistość
Niezbyt często:	Trombocytopenia, leukopenia
Rzadko:	Pancytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często:	Reakcja nadwrażliwości
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
Rzadko:	Splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często:	Ból głowy
Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność
Bardzo rzadko:	Drgawki, niedoczulica i tężyżka (wtórne do hipokalcemii)
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	Zapalenie spojówek
Niezbyt często:	Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu
Rzadko:	Zapalenie błony naczyniowej oka
Bardzo rzadko:	Zapalenie nadtwardówki
<i>Zaburzenia serca</i>	
Niezbyt często:	Nadciśnienie, niedociśnienie, migotanie przedsionków, niedociśnienie objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową
Rzadko:	Bradykardia, arytmia serca (wtórna do hipokalcemii)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli
Rzadko:	Choroba śródmiąższowa płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często:	Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt
Niezbyt często:	Biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często:	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	Bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból
Niezbyt często:	Skurcze mięśni, martwica kości szczęki
Bardzo rzadko:	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane

	ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) i innych miejsc anatomicznych, w tym kości udowej i biodra
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zaburzenie czynności nerek
Niezbyst często:	Ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz
Rzadko:	Nabyty zespół Fanconiego
Nieznana:	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie)
Niezbyst często:	Oslabienie, obrzeki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie), bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka
Rzadko:	Zapalenie stawów i obrzęk stawów jako objaw reakcji ostrej fazy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Hipofosfatemia
Często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia
Niezbyst często:	Hipomagnezemia, hipokaliemia
Rzadko:	Hiperkaliemia, hipernatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Zometa było związane ze zgłoszeniami zaburzeń czynności nerek. W zbiorczej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pochodzących z badań rejestracyjnych produktu leczniczego Zometa w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z przerzutami do kości, częstość występowania zaburzeń czynności nerek (działań niepożądanych) podejrzewanych o związek z produktem leczniczym Zometa była następująca: szpiczak mnogi (3,2%), rak prostaty (3,1%), rak piersi (4,3%), płuc i inne nowotwory lite (3,2%). Do czynników mogących zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należy odwodnienie, współistniejące zaburzenia czynności nerek, wielokrotne cykle leczenia produktem leczniczym Zometa lub innymi bisfosfonianami, jak również jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych lub krótszego czasu infuzji niż obecnie zalecany. U pacjentów, którzy przyjęli początkową dawkę lub pojedynczą dawkę wynoszącą 4 mg kwasu zoledronowego, zgłaszano pogorszenie czynności nerek, progresję do niewydolności nerek lub do dializowania (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Zgłaszano przypadki martwicy kości (szczęki i żuchwy), przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak produkt leczniczy Zometa (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy i stwierdzono 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 ślepy, 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 (PMO). Całkowita

częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 2,5% (96 spośród 3 862) i 1,9% (75 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy i placebo. Częstość ciężkich działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków wyniosła 1,3% (51 spośród 3 862) i 0,6% (22 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy i placebo. Dysproporcji obserwowanej w tym badaniu nie stwierdzano w innych badaniach z kwasem zoledronowym, także w badaniach z produktem leczniczym Zometa (kwas zoledronowy) 4 mg podawane 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 mięśni, ból głowy, bóle kończyn, nudności, wymioty, biegunka, bóle stawów i zapalenie stawów z obrzękiem. Czas wystąpienia reakcji ostrej fazy wynosi ≤ 3 dni po podaniu infuzji produktu leczniczego Zometa, a reakcję tę określa się również terminem objawy „grypopodobne” lub objawy „po podaniu dawki”.

Nietypowe złamania kości udowej

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

Działania niepożądane leku związane z hipokalcemią

Hipokalcemia jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Zometa w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd przypadków zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu dostarczył wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem produktem leczniczym Zometa, 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z ostrym przedawkowaniem produktu leczniczego Zometa jest ograniczone. Zgłaszano niezamierzone podanie dawek wynoszących 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 w infuzji, zależnie od wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny 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 ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność 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, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne.

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

W pierwszym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z placebo w zapobieganiu powikłaniom kostnym (ang. skeletal related events–SRE) u pacjentów z rakiem prostaty. Kwas zoledronowy w dawce 4 mg znacząco zmniejszał ilość pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden epizod SRE, zwiększał medianę czasu do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o ponad 5 miesięcy i zmniejszał ilość powikłań kostnych w ciągu roku na jednego pacjenta (ang. skeletal morbidity rate–SMR). Analiza przypadków wielokrotnych wykazała zmniejszenie o 36% ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Pacjenci otrzymujący kwas zoledronowy w dawce 4 mg donosili o mniejszym wzroście bólu w porównaniu z otrzymującymi placebo. Różnica osiągnęła istotność statystyczną w 3, 9, 21 i 24 miesiącu. U mniejszej liczby pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg wystąpiły patologiczne złamania. Wyniki leczenia były słabiej wyrażone u pacjentów z uszkodzeniami blastycznymi. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

W drugim badaniu obejmującym guzy łagodne inne niż rak sutka lub prostaty, kwas zoledronowy w dawce 4 mg istotnie zmniejszał liczbę pacjentów z SRE, zwiększał medianę czasu do wystąpienia pierwszego incydentu SRE o ponad 2 miesiące i zmniejszał SMR. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała 30,7% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z placebo. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 3 Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem prostaty leczeni hormonalnie)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia kości</u>	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procent pacjentów z SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Wartość p	0,028		0,052		0,119	
Mediana czasu do SRE (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
Wartość p	0,009		0,020		0,055	
SMR	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Wartość p	0,005		0,023		0,060	
Zmniejszenie ryzyka wielokrotnego wystąpienia SRE** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,002		NA		NA	

* Obejmuje złamania kręgów i inne

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

NR nie osiągnięto

NA nie dotyczy

Tabela 4 Wyniki skuteczności (guzy łone inne niż rak sutka lub prostaty)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia kości</u>	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procent pacjentów z SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Wartość p	0,039		0,064		0,173	
Mediana czasu do SRE (dni)	236	155	NR	NR	424	307
Wartość p	0,009		0,020		0,079	
SMR	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Wartość p	0,012		0,066		0,099	
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia licznych przypadków** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,003		NA		NA	

* Obejmuje złamania kręgów i inne

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

NR nie osiągnięto

NA 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 mnogim lub rakiem sutka, u których wystąpiło co najmniej jedno uszkodzenie kości. Wyniki wskazują, że kwas zoledronowy w dawce 4 mg wykazywał skuteczność porównywalną z

pamidronianem (Pam) w dawce 90 mg w zapobieganiu SRE. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała 16% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących pamidronian. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 5.

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

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia kości</u>	
	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procent pacjentów z SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Wartość p	0,198		0,653		0,037	
Mediana czasu do SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR
Wartość p	0,151		0,672		0,026	
SMR	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Wartość p	0,084		0,614		0,015	
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia licznych przypadków** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,030		NA		NA	

* Obejmuje złamania kręgów i inne

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

** NR=nie osiągnięto

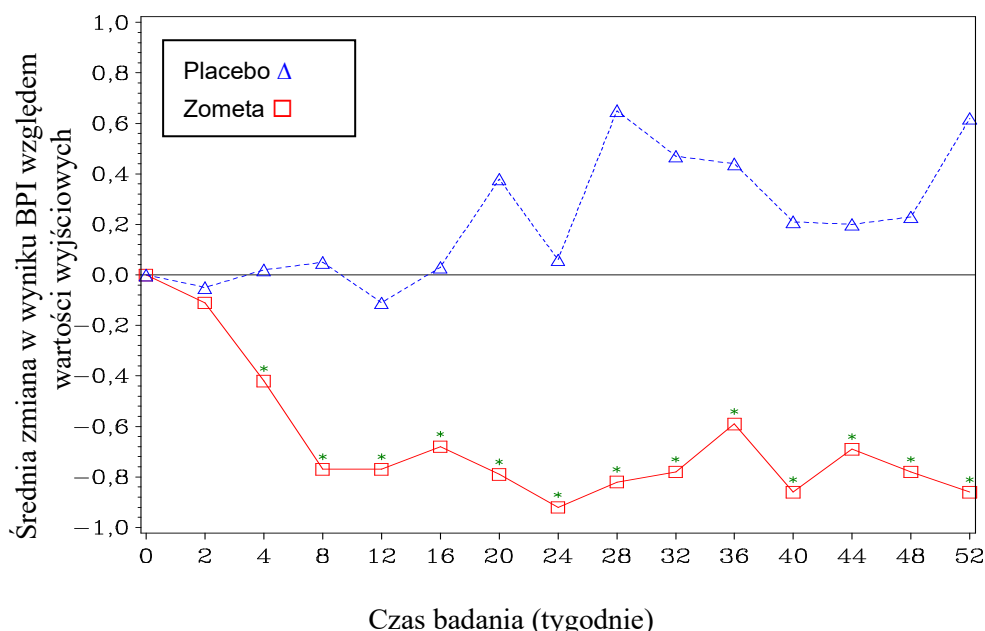
NA nie dotyczy

Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, 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, obliczanych jako całkowita liczba powikłań kostnych (z wyjątkiem hiperkalcemii oraz po uwzględnieniu wcześniejszych złamań) podzielona przez całkowity okres ryzyka. Pacjentki otrzymywały kwas zoledronowy w dawce 4 mg lub placebo co cztery tygodnie przez jeden rok. Dokonano równomiernego przydziału pacjentek do grupy kwasu zoledronowego lub do grupy placebo.

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

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

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



Badanie CZOL446EUS122/SWOG

Głównym celem tego badania obserwacyjnego było oszacowanie skumulowanej częstości występowania martwicy kości szczęki po upływie 3 lat u pacjentów z rakiem i przerzutami do kości przyjmujących kwas zoledronowy. Terapię inhibitorem resorpcji kości, inne rodzaje terapii przeciwnowotworowej oraz opiekę stomatologiczną prowadzono zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w celu zapewnienia jak najlepszej opieki zdrowotnej (opiekę akademicką i środowiskową). Początkowe badanie stomatologiczne było zalecane, jednak nie było ono obowiązkowe.

Wśród 3491 pacjentów kwalifikujących się do oceny potwierdzono 87 przypadków rozpoznania martwicy kości szczęki. Szacowany skumulowany odsetek potwierdzonych przypadków martwicy kości szczęki po upływie 3 lat wyniósł 2,8% (95% CI: 2,3–3,5%) łącznie. Odsetek po 1. roku wyniósł 0,8%, a po 2. roku – 2,0%. Odsetek potwierdzonych przypadków martwicy kości szczęki po 3 latach był najwyższy wśród pacjentów ze szpiczakiem (4,3%), a najniższy wśród pacjentek z rakiem piersi (2,4%). Liczba potwierdzonych przypadków choroby była w sposób statystycznie istotny większa wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim ($p=0,03$) niż wśród pozostałych pacjentów z nowotworami złośliwymi łącznie.

Wyniki badań klinicznych w leczeniu TIH

Badania kliniczne kwasu zoledronowego w hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH) wykazały, że wpływa on na zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy i obniżenie wydalania wapnia przez nerki. W badaniach I fazy dotyczących doboru dawki u pacjentów z łagodną do umiarkowanej hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH), stwierdzono, że dawki skuteczne mieściły się w przybliżeniu w zakresie 1,2 do 2,5 mg.

W celu porównania skuteczności kwasu zoledronowego w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg, połączono, poddając zaplanowanej analizie wyniki dwóch, podstawowych, wielośrodkowych badań u

pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH). Skorygowane względem albumin stężenie wapnia w surowicy powracało szybciej do wartości prawidłowych w 4. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawce 8 mg i w 7. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawkach 4 mg i 8 mg. Obserwowano następujący odsetek odpowiedzi:

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

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

Mediana czasu potrzebnego do uzyskania prawidłowego stężenia wapnia w surowicy (normokalcemii) wynosiła 4 dni. Mediana czasu do ponownego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami ($\geq 2,9$ mmol/l) wynosiła 30–40 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 było statystycznie istotnej różnicy między dwoma dawkami kwasu zoledronowego.

W badaniach klinicznych, kwas zoledronowy w dawce 8 mg podano ponownie 69 pacjentom, u których doszło do ponownego zwiększenia stężenia wapnia lub którzy byli niewrażliwi na początkowe leczenie (kwas zoledronowy w dawce 4 mg, 8 mg lub pamidronian w dawce 90 mg). Wskaźnik odpowiedzi u tych pacjentów wynosił ok. 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 wykonanych u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH) ogólny profil bezpieczeństwa (rodzaj i ciężkość działań niepożądanych) wśród wszystkich trzech leczonych grup (kwas zoledronowy w dawce 4 mg i 8 mg oraz pamidronian w dawce 90 mg) był podobny.

Dzieci i młodzież

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

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci (w wieku od 1 do 17 lat) z ciężką wrodzoną łamliwością kości (typu I, III i IV) porównano z działaniem pamidronianu po podaniu dożylnym w jednym międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem odpowiednio 74 i 76 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych. Okres leczenia w tym badaniu wynosił 12 miesięcy i był poprzedzony 4-9 tygodniowym okresem kwalifikacji, podczas którego dzieci przyjmowały witaminę D i wapń pierwiastkowy 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. 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. Fazę rozszerzoną badania przeprowadzono w celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa ogólnego i bezpieczeństwa dla nerek po podaniu kwasu zoledronowego raz w roku lub dwa razy w roku przez dalsze 12 miesięcy dzieciom, które ukończyły 12-miesięczne leczenie kwasem zoledronowym lub pamidronianem w badaniu głównym.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była procentowa zmiana względem wartości wyjściowych w gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego (BMD) po 12 miesiącach leczenia. Szacunkowe wyniki badania nad BMD były podobne, ale badanie nie było wystarczająco dobrze zaprojektowane, aby wykazać przewagę skuteczności kwasu zoledronowego. W szczególności, nie było oczywistych dowodów na skuteczność w przypadku wystąpienia złamania lub bólu. Działania niepożądane obejmujące złamania kości długich kończyn dolnych zgłaszano u około 24% (kość udowa)

i 14% (kość piszczelowa) pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w stosunku do 12% i 5% pacjentów z ciężką wrodzoną łamliwością kości leczonych pamidronianem, bez względu na typ choroby i związek przyczynowy, ale liczba złamań była porównywalna u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i pamidronianem: 43% (32/74) w stosunku do 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 u tej grupy pacjentów był podobny do działań niepożądanych obserwowanych wcześniej u dorosłych z zaawansowanym rakiem kości (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 7 pogrupowano według częstości występowania. Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Ból głowy
Zaburzenia serca	
Często:	Tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Nieżyt nosa i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Wymioty, nudności
Często:	Ból brzucha
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Gorączka, zmęczenie
Często:	Reakcje ostrej fazy, ból
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Hipokalcemia
Często:	Hipofosfatemia

¹ Działania niepożądane występujące z częstością $< 5\%$ oceniono pod względem medycznym i wykazano, że te przypadki są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Zometa (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 uchyliła obowiązek dołączania wyników badań kwasu zoledronowego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową i zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 wydala 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 kości 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. Przedłużenie czasu infuzji z 5 minut do 15 minut spowodowało zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec infuzji o 30%, ale nie miało wpływu na powierzchnię pola pod krzywą w układzie stężenie w osoczu względem 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. W badaniach na zwierzętach mniej niż 3% podanej dawki leku wydalało się z kałem, co wskazuje, że wątroba nie odgrywa istotnej roli w farmakokinetyce kwasu zoledronowego.

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego był skorelowany z klirensiem kreatyniny. Klirens nerkowy stanowi $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, którego średnia wartość u 64 badanych pacjentów z rakiem wynosiła 84 ± 29 ml/min (w zakresie od 22 do 143 ml/min). Analiza populacyjna wykazała, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym 20 ml/min (ciężkie zaburzenie czynności nerek) lub 50 ml/min (umiarkowane zaburzenie 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.

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 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.

Toksyczność długo- i krótkookresowa po podaniu wielokrotnym

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. Zjawisko to jest wynikiem farmakologicznego działania związku polegającego na zahamowaniu procesu resorpcji kości.

W badaniach długookresowych, z wielokrotnym podawaniem pozajelitowym u zwierząt, margines bezpieczeństwa w odniesieniu do wpływu na nerki był wąski. Jednakże skumulowane wyniki badania największych dawek nie powodujących 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 reprodukcję

Kwas zoledronowy podawany podskórnie szczurom w dawkach $\geq 0,2$ mg/kg, wykazywał działanie teratogenne. Chociaż nie obserwowano działania teratogennego lub toksycznego na płód u królików, jednak stwierdzano toksyczne działanie u matek. U szczurów, po podaniu najniższej badanej dawki (0,01 mg/kg mc.) obserwowano dystocję.

Mutagenność i rakotwórczość

Przeprowadzone testy na mutagenność i rakotwórczość 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

Ten produkt leczniczy nie może mieć kontaktu z żadnymi roztworami zawierającymi wapń i nie może być mieszany lub podawany dożylnie z żadnymi innymi produktami leczniczymi przez tę samą linię infuzyjną.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte butelki: 3 lata.

Po pierwszym otwarciu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w

temperaturze 2°C – 8°C. Następnie, przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml roztworu w przezroczystej, bezbarwnej, plastikowej (kopolimer cykloolefinowy) butelce z zatyczką z gumy bromobutyłowej powlekanej polimerem fluorowęglowym, z kapsłem aluminiowym, którego zdejmowalny element został wykonany z polipropylenu.

Opakowania jednostkowe zawierające 1 butelkę.

Opakowania zbiorcze zawierające 4 (4x 1) lub 5 (5x 1) butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Dodatkowe informacje dotyczące postępowania z produktem leczniczym Zometa, w tym wskazówki dotyczące przygotowania zmniejszonych dawek korzystając z gotowych do użytku butelek z produktem leczniczym Zometa podano w punkcie 4.2.

Podczas przygotowywania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki. Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy używać wyłącznie przezroczystych roztworów, bez wytrąconych cząstek i zabarwienia.

Zaleca się pracownikom służby zdrowia nie wrzucanie niewykorzystanych resztek produktu leczniczego Zometa 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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/007-9

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.03.2001

Data przedłużenia pozwolenia: 20.03.2006

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Austria

Lub

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Hiszpania

Lub

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić wprowadzenie karty przypominającej dla pacjenta dotyczącej martwicy kości szczęki.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO NA 1 FIOŁKĘ I 1 AMPUŁKĘ JAKO OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE
(ZAWIERAJĄCE ‘BLUE BOX’)**

**PUDEŁKO NA 4 FIOŁKI I 4 AMPUŁKI JAKO OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE
(ZAWIERAJĄCE ‘BLUE BOX’)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zometa 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego
jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol i sodu cytrynian.
Ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna fiolka 4 mg

Jedna ampułka z rozpuszczalnikiem 5 ml

Cztery fiolki 4 mg

Cztery ampułki z rozpuszczalnikiem 5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Należy zużyć natychmiast po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/001	1 fiolka i 1 ampułka
EU/1/01/176/002	4 fiolki i 4 ampułki

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Otwierać tutaj

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO NA 1 FIOŁKĘ I 1 AMPUŁKĘ JAKO OPAKOWANIE POŚREDNIE (BEZ ‘BLUE BOX’)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zometa 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol i sodu cytrynian.
Ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna fiolka 4 mg
Jedna ampułka z rozpuszczalnikiem 5 ml
Opakowanie grupowe zawiera dziesięć opakowań, z których każde zawiera jedną fiolkę i jedną ampułkę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Należy zużyć natychmiast po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Otwierać tutaj

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OZNAKOWANIE NA FOLII OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCEGO 'BLUE BOX')****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zometa 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego
jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol i sodu cytrynian.
Ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

Opakowanie zbiorcze zawiera dziesięć opakowań, z których każde zawiera jedną fiolkę i jedną
ampułkę z rozpuszczalnikiem 5 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy stosować ściśle według wskazań lekarza.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Należy zużyć natychmiast po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zometa 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
kwas zoledronowy
Wyłącznie do podania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Roztwór po rekonstytucji jest trwały przez 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE AMPUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik dla preparatu Zometa
Woda do wstrzykiwań 5 ml

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zużyć całą zawartość.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO NA 1 FIOŁKĘ JAKO OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE (ZAWIERAJĄCE ‘BLUE BOX’)

PUDEŁKO NA 4 FIOŁKI JAKO OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE (ZAWIERAJĄCE ‘BLUE BOX’)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiołka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol, sodu cytrynian i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiołka z 5 ml

4 fiołki z 5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/004 1 fiolka
EU/1/01/176/005 4 fiolki

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Otwierać tutaj

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO NA 1 FIOŁKĘ JAKO OPAKOWANIE POŚREDNIE (BEZ 'BLUE BOX')****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiołka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol, sodu cytrynian i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna fiołka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
Opakowanie grupowe zawiera dziesięć opakowań, z których każde zawiera jedną fiołkę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Otwierać tutaj

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OZNAKOWANIE NA FOLII OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (ZAWIERAJĄCEGO 'BLUE BOX')****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol, sodu cytrynian i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Jedna fiolka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
Opakowanie zbiorcze zawiera dziesięć opakowań, z których każde zawiera jedną fiolkę.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
kwas zoledronowy
Wyłącznie do podania dożylnego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY logo

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO - OPAKOWANIE JEDNOSTKOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol, sodu cytrynian i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 butelka, 100 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu należy natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/007

1 butelka

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol, sodu cytrynian i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

100 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/007	1 butelka
EU/1/01/176/008	Opakowanie zbiorcze (4x1 butelka)
EU/1/01/176/009	Opakowanie zbiorcze (5x1 butelka)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO – ZEWNĘTRZNY POJEMNIK OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (W TYM BLUEBOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol, sodu cytrynian i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

Opakowanie zbiorcze składające się z 4 opakowań, z których każde zawiera 1 butelkę.
Opakowanie zbiorcze składające się z 5 opakowań, z których każde zawiera 1 butelkę.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu należy natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/008	Opakowanie zbiorcze (4x1 butelka)
EU/1/01/176/009	Opakowanie zbiorcze (5x1 butelka)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO – WEWNĘTRZNY POJEMNIK W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (BEZ BLUEBOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol, sodu cytrynian i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

100 ml

Element opakowania zbiorczego składającego się z 4 opakowań, z których każde zawiera 1 butelkę.

Element opakowania zbiorczego składającego się z 5 opakowań, z których każde zawiera 1 butelkę.

Produkt nie jest przeznaczony do osobnej sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu należy natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/176/008

Opakowanie zbiorcze (4x1 butelka)

EU/1/01/176/009

Opakowanie zbiorcze (5x1 butelka)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zometa 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji kwas zoledronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zometa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zometa
3. Jak stosować lek Zometa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zometa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zometa i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną w leku Zometa jest kwas zoledronowy, który należy do grupy leków zwanych bisfosfonianami. Kwas zoledronowy działa przez wiązanie się z tkanką kostną i opóźnianie szybkości przebudowy kości. Jest stosowany:

- **w zapobieganiu powikłaniom kostnym**, np. złamaniom u dorosłych pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości (rozsiew nowotworu z pierwotnego miejsca występowania do kości);
- **w celu zmniejszenia stężenia wapnia** we krwi dorosłych pacjentów, w przypadkach, kiedy stężenie jest zwiększone z powodu obecności nowotworu. Nowotwory mogą przyspieszać przebudowę tkanki kostnej, powodując zwiększone uwalnianie wapnia z kości. Taki stan określany jest jako hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową (ang. TIH).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zometa

Należy stosować się do wszystkich zaleceń lekarza.

Lekarz zaleci badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku Zometa i będzie sprawdzał reakcję na leczenie w regularnych odstępach czasu.

Nie należy stosować leku Zometa

- jeśli pacjentka karmi piersią;
- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas zoledronowy, inny bisfosfonian (grupa leków, do których należy lek Zometa) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Zometa, należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub występowały **dolegliwości nerek**;
- jeśli u pacjenta występuje lub występował **ból, obrzęk lub zdrętwienie szczęki**, uczucie ciężkości szczęki lub ruszania się zębów. Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zometa.

- jeśli pacjent jest w trakcie **leczenia stomatologicznego** albo zamierza poddać się zabiegowi chirurgii szczękowej; należy wówczas poinformować stomatologa o przyjmowaniu leku Zometa i poinformować lekarza prowadzącego o leczeniu stomatologicznym.

Podczas leczenia lekiem Zometa należy utrzymywać należyłą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe badania kontrolne.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i stomatologiem, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, brak gojenia się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, ponieważ mogą one być objawami stanu zwanego martwicą kości szczęki.

Pacjenci, którzy poddawani są chemioterapii i (lub) radioterapii, którzy przyjmują kortykosteroidy, którzy poddawani są zabiegom z zakresu chirurgii szczękowej, którzy nie otrzymują rutynowej opieki stomatologicznej, którzy mają choroby dziąseł, którzy palą tytoń, lub którzy w przeszłości przyjmowali bifosfoniany (w celu leczenia lub zapobieżenia zaburzeniom kości) mogą mieć wyższe ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.

U pacjentów otrzymujących lek Zometa zgłaszano zmniejszone stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia), będące niekiedy przyczyną skurczów mięśni, suchej skóry i uczucia pieczenia. Donoszono o występowaniu nieregularnego bicia serca (arytmii serca), napadów padaczkowych, skurczów i drgań mięśni (tężyczki) w wyniku ciężkiej hipokalcemii. W niektórych przypadkach hipokalcemia może zagrażać życiu. Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Jeśli u pacjenta występuje hipokalcemia należy ją skorygować przed przyjęciem pierwszej dawki leku Zometa. Pacjent otrzyma odpowiednie suplementy wapnia i witaminy D.

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi

Lek Zometa można stosować u osób w wieku 65 lat i starszych. Brak jest danych odnośnie dodatkowych ostrzeżeń wymaganych w tej grupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zometa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Zometa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- antybiotyków z grupy aminoglikozydów (leki stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń), kalcytoniny (leku stosowanego w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej i hiperkalcemii), pętlowych leków moczopędnych (leków stosowanych w leczeniu dużego ciśnienia krwi i obrzęków) oraz innych leków zmniejszających stężenie wapnia, ponieważ stosowanie ich w skojarzeniu z bisfosfonianami może powodować nadmierne zmniejszenie stężenia wapnia we krwi;
- talidomidu (leku stosowanego w leczeniu pewnych nowotworów krwi z zajęciem kości) lub innych leków, które mogą być szkodliwe dla nerek;
- leku Aclasta (leku również zawierającego kwas zoledronowy, stosowanego w leczeniu osteoporozy i innych nienowotworowych chorób kości) lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków przyjmowanych z lekiem Zometa nie są znane;
- leków antyangiogennych (stosowanych w leczeniu raka), ponieważ jednoczesne podawanie ich z lekiem Zometa było związane ze zwiększonym ryzykiem martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*).

Ciąża i karmienie piersią

Leku Zometa nie należy stosować w okresie ciąży. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa ciążę.

Leku Zometa nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Występowały bardzo rzadkie przypadki senności związane ze stosowaniem leku Zometa. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów, obsługi urządzeń mechanicznych i wykonywania innych czynności wymagających skoncentrowanej uwagi.

Zometa zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu“. Jeśli lekarz użyje do rozcieńczenia leku Zometa soli kuchennej, otrzymana dawka sodu będzie większa,

3. Jak stosować lek Zometa

- Lek Zometa może być podawany wyłącznie przez osoby wykonujące zawód medyczny, posiadające odpowiednie przygotowanie do dożylnego podawania bisfosfonianów (tzn. podawania bisfosfonianów do żyły).
- Lekarz zaleci wypicie odpowiedniej ilości wody przed każdym podaniem leku, aby zapobiec odwodnieniu.
- Należy uważnie stosować się do wszystkich innych zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

W jakiej dawce stosuje się lek Zometa

- Dawka pojedyncza leku Zometa wynosi 4 mg.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek, lekarz prowadzący poda mniejszą dawkę leku, w zależności od nasilenia choroby nerek.

Jak często stosuje się lek Zometa

- W przypadku zapobiegania powikłaniom kostnym spowodowanym przerzutami do kości, podaje się jedną infuzję leku Zometa co trzy do czterech tygodni.
- W przypadku leczenia mającego na celu zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zwykle stosuje się tylko jedną infuzję leku Zometa.

Jak stosuje się lek Zometa

- Lek Zometa jest podawany jako wlew kroplowy (infuzja) do żyły. Wlew powinien trwać co najmniej 15 minut i powinien być podawany jako osobny roztwór dożylny przez oddzielną linię infuzyjną.

Pacjentom, u których stężenie wapnia we krwi nie jest zbyt duże, lekarz przepisze wapń i witaminę D do codziennego przyjmowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zometa

Pacjenci, którym podano większe niż zalecane dawki leku Zometa powinni być uważnie monitorowani. Jest to konieczne ze względu na możliwość wystąpienia nieprawidłowych stężeń elektrolitów w surowicy (np. wapnia, fosforu i magnezu) i (lub) zmian czynności nerek, w tym ciężkich zaburzeń czynności nerek. Pacjenci ze zbyt małym stężeniem wapnia mogą wymagać podania uzupełniającej infuzji wapnia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Najczęściej występujące mają zwykle przebieg łagodny i prawdopodobnie ustąpią w krótkim czasie.

Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10):

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (zazwyczaj stwierdzone przez lekarza prowadzącego na podstawie specyficznych badań krwi).
- Małe stężenie wapnia we krwi.

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100):

- Ból w jamie ustnej, ból zębów i (lub) szczęki, obrzęk lub niegojące się owrzodzenia w obrębie jamy ustnej lub szczęki, obecność wydzieliny, zdrętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, lub ruszanie się zębów. Mogą to być objawy uszkodzenia kości w szczęce (martwica kości). W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast poinformować o nich lekarza lub lekarza stomatologa podczas stosowania lub po zakończeniu leczenia lekiem Zometa.
- U pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną leczonych kwasem zoledronowym zaobserwowano nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków). Nie wiadomo, czy to kwas zoledronowy powoduje nieregularne bicie serca, jednak należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów po przyjęciu kwasu zoledronowego.
- Ciężkie reakcje alergiczne: duszność, obrzęk głównie twarzy i gardła.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Jako następstwo małego stężenia wapnia: nieregularne bicie serca (arytmia serca; wtórna do hipokalcemii).
- Zaburzenie czynności nerek zwane zespołem Fanconiego (potwierdzone przez lekarza po wykonaniu określonych badań moczu).

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- Jako następstwo małego stężenia wapnia: napady padaczkowe, drętwienie i tężyłka (wtórna do hipokalcemii).
- Jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.
- Bardzo rzadko obserwuje się martwicę kości innych niż szczęka, zwłaszcza biodra i uda. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy takie jak pojawienie się lub nasilenie bólu, ból lub sztywność podczas lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Zometa.

Nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Zapalenie nerek (cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek): przedmiotowe i podmiotowe objawy mogą obejmować zmniejszenie objętości moczu, obecność krwi w moczu, nudności, złe samopoczucie ogólne.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza o następujących działaniach niepożądanych:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10):

- małe stężenie fosforanów we krwi.

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10):

- ból głowy i objawy grypopodobne obejmujące gorączkę, zmęczenie, osłabienie, senność, dreszcze oraz bóle kości, stawów i (lub) mięśni. W większości przypadków specjalne leczenie nie jest wymagane, a objawy ustępują po krótkim czasie (kilka godzin lub dni);
- objawy ze strony przewodu pokarmowego w postaci nudności i wymiotów oraz utrata apetytu;
- zapalenie spojówek;
- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość).

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100):

- reakcje nadwrażliwości;
- niskie ciśnienie krwi;

- ból w klatce piersiowej;
- reakcje skórne (zaczerwienienie i obrzęki) w miejscu podania, wysypka, swędzenie;
- wysokie ciśnienie krwi, spływanie oddechu, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia snu, zaburzenia smaku, drżenie, mrowienie i drętwienie rąk lub stóp, biegunka, zaparcie, ból brzucha, suchota jamy ustnej;
- mała liczba białych krwinek i płytek krwi;
- małe stężenie magnezu i potasu we krwi. Lekarz będzie to kontrolował i zleci niezbędne badania;
- zwiększenie masy ciała;
- nasilone pocenie;
- senność;
- nieostre widzenie, łzawienie oczu, wrażliwość oczu na światło;
- nagłe uczucie zimna z omdleniem, zwiotczeniem ciała lub zapaścią;
- trudność w oddychaniu, z sapaniem i kaszlem;
- pokrzywka.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000):

- wolne bicie serca;
- splątanie;
- w rzadkich przypadkach mogą wystąpić nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej;
- choroba śródmiąższowa płuc (zapalenie tkanki otaczającej pęcherzyki płucne);
- objawy grypopodobne, w tym zapalenie stawów i obrzęk stawów;
- bolesne zaczerwienienie i (lub) obrzęk oka.

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem krwi;
- silny ból kości, stawów i (lub) mięśni, czasami powodujący unieruchomienie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zometa

Lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarz są poinformowani o tym, jak przechowywać lek Zometa (patrz punkt 6).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zometa

- Substancją czynną leku Zometa jest kwas zoledronowy. Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian.

Jak wygląda lek Zometa i co zawiera opakowanie

Lek Zometa jest dostarczany w postaci proszku w fiolce. Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego.

Każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem razem z ampulką zawierającą 5 ml wody do wstrzykiwań, która służy do rozpuszczenia proszku.

Lek Zometa jest dostarczany w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 4 fiołki i odpowiednio 1 lub 4 ampułki oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 (10x 1+1) fiolek i ampulek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego, lub do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, jeśli dotyczy:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU,
HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO,
SI, SK, FI, SE and UK(NI)**

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

INFORMACJA DLA PERSONELU MEDYCZNEGO

Przygotowanie i podanie leku Zometa

- W celu przygotowania roztworu do infuzji zawierającego 4 mg kwasu zoledronowego, należy w warunkach aseptycznych pobrać 5 ml wody do wstrzykiwań z ampułki zawartej w opakowaniu leku i dodać do fiolki zawierającej proszek. Należy delikatnie wstrząsnąć fiolkę aby rozpuścić proszek.
- Przygotowany roztwór leku Zometa (5 ml) należy następnie rozcieńczyć w 100 ml roztworu do infuzji, nie zawierającego wapnia lub innym roztworze nie zawierającym kationów dwuwartościowych. Jeśli konieczne jest podanie mniejszej dawki, należy najpierw pobrać odpowiednią objętość odtworzonego roztworu (4 mg/5 ml) jak zalecono poniżej, a następnie rozcieńczyć go w 100 ml roztworu do infuzji. W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, do rozcieńczenia musi być stosowany 0,9% m/v roztwór chlorku sodu lub 5% m/v roztwór glukozy.

Nie należy mieszać roztworu leku Zometa z roztworami zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, np. roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu.

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek preparatu Zometa:

Pobrać odpowiednią objętość roztworu (4 mg/5 ml), 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.
- Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie nieużyte resztki roztworu należy wyrzucić. Należy używać wyłącznie klarownych roztworów bez wytrąconych cząstek i przebarwień. Podczas przygotowania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki.
 - Z mikrobiologicznego punktu widzenia, odtworzony i rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być podany natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi podmiot prowadzący leczenie, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C. Następnie, przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.
 - Roztwór kwasu zoledronowego podaje się w 15-minutowej infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną. Stan nawodnienia pacjenta należy ocenić przed każdym podaniem leku Zometa, aby zapewnić odpowiednie nawodnienie.
 - W badaniach nie stwierdzono niezgodności leku Zometa z różnego rodzaju zestawami stosowanymi do infuzji, wykonanymi z polichlorku winylu, polietylenu i polipropylenu.
 - Ponieważ brak jest danych odnośnie zgodności leku Zometa z innymi stosowanymi dożylnie lekami, nie należy łączyć go z innymi preparatami. Roztwór leku Zometa powinien być podawany zawsze w oddzielnym zestawie do infuzji.

Przechowywanie leku Zometa

- Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku Zometa po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.
- Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania nieotwartych fiolek.
- Rozcieńczony lek Zometa roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć, aby uniknąć zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji kwas zoledronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zometa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zometa
3. Jak stosować lek Zometa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zometa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zometa i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną w leku Zometa jest kwas zoledronowy, który należy do grupy leków zwanych bisfosfonianami. Kwas zoledronowy działa przez wiązanie się z tkanką kostną i opóźnianie szybkości przebudowy kości. Jest stosowany:

- **w zapobieganiu powikłaniom kostnym**, np. złamaniom u dorosłych pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości (rozsiew nowotworu z pierwotnego miejsca występowania do kości);
- **w celu zmniejszenia stężenia wapnia** we krwi dorosłych pacjentów, w przypadkach, kiedy stężenie jest zwiększone z powodu obecności nowotworu. Nowotwory mogą przyspieszać przebudowę tkanki kostnej, powodując zwiększone uwalnianie wapnia z kości. Taki stan określany jest jako hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową (ang. TIH).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zometa

Należy stosować się do wszystkich zaleceń lekarza.

Lekarz zaleci badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku Zometa i będzie sprawdzał reakcję na leczenie w regularnych odstępach czasu.

Nie należy stosować leku Zometa:

- jeśli pacjentka karmi piersią;
- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas zoledronowy, inny bisfosfonian (grupa leków, do których należy lek Zometa) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Zometa, należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub występowały **dolegliwości nerek**;
- jeśli u pacjenta występuje lub występował **ból, obrzęk lub zdrętwienie szczęki**, uczucie ciężkości szczęki lub ruszania się zębów. Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zometa.

- jeśli pacjent jest w trakcie **leczenia stomatologicznego** albo zamierza poddać się zabiegowi chirurgii szczękowej; należy wówczas poinformować stomatologa o przyjmowaniu leku Zometa i poinformować lekarza prowadzącego o leczeniu stomatologicznym.

Podczas leczenia lekiem Zometa należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe badania kontrolne.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i stomatologiem, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, brak gojenia się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, ponieważ mogą one być objawami stanu zwanego martwicą kości szczęki.

Pacjenci, którzy poddawani są chemioterapii i (lub) radioterapii, którzy przyjmują kortykosteroidy, którzy poddawani są zabiegom z zakresu chirurgii szczękowej, którzy nie otrzymują rutynowej opieki stomatologicznej, którzy mają choroby dziąseł, którzy palą tytoń, lub którzy w przeszłości przyjmowali bifosfoniany (w celu leczenia lub zapobieżenia zaburzeniom kości) mogą mieć wyższe ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.

U pacjentów otrzymujących lek Zometa zgłaszano zmniejszone stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia), będące niekiedy przyczyną skurczów mięśni, suchej skóry i uczucia pieczenia. Donoszono o występowaniu nieregularnego bicia serca (arytmii serca), napadów padaczkowych, skurczów i drgań mięśni (tężyczki) w wyniku ciężkiej hipokalcemii. W niektórych przypadkach hipokalcemia może zagrażać życiu. Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Jeśli u pacjenta występuje hipokalcemia należy ją skorygować przed przyjęciem pierwszej dawki leku Zometa. Pacjent otrzyma odpowiednie suplementy wapnia i witaminy D.

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi

Lek Zometa można stosować u osób w wieku 65 lat i starszych. Brak jest danych odnośnie dodatkowych ostrzeżeń wymaganych w tej grupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zometa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Zometa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- antybiotyków z grupy aminoglikozydów (leki stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń), kalcytoniny (leku stosowanego w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej i hiperkalcemii), pętlowych leków moczopędnych (leków stosowanych w leczeniu dużego ciśnienia krwi i obrzęków) oraz innych leków zmniejszających stężenie wapnia, ponieważ stosowanie ich w skojarzeniu z bisfosfonianami może powodować nadmierne zmniejszenie stężenia wapnia we krwi;
- talidomidu (leku stosowanego w leczeniu pewnych nowotworów krwi z zajęciem kości) lub innych leków, które mogą być szkodliwe dla nerek;
- leku Aclasta (leku również zawierającego kwas zoledronowy, stosowanego w leczeniu osteoporozy i innych nienowotworowych chorób kości) lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków przyjmowanych z lekiem Zometa nie są znane;
- leków antyangiogennych (stosowanych w leczeniu raka), ponieważ jednoczesne podawanie ich z lekiem Zometa było związane ze zwiększonym ryzykiem martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*).

Ciąża i karmienie piersią

Leku Zometa nie należy stosować w okresie ciąży. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa ciążę.

Leku Zometa nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Występowały bardzo rzadkie przypadki senności związane ze stosowaniem leku Zometa. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów, obsługi urządzeń mechanicznych i wykonywania innych czynności wymagających skoncentrowanej uwagi.

Zometa zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu“. Jeśli lekarz użyje do rozcieńczenia leku Zometa soli kuchennej, otrzymana dawka sodu będzie większa,

3. Jak stosować lek Zometa

- Lek Zometa może być podawany wyłącznie przez osoby wykonujące zawód medyczny, posiadające odpowiednie przygotowanie do dożylnego podawania bisfosfonianów (tzn. podawania bisfosfonianów do żyły).
- Lekarz zaleci wypicie odpowiedniej ilości wody przed każdym podaniem leku, aby zapobiec odwodnieniu.
- Należy uważnie stosować się do wszystkich innych zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

W jakiej dawce stosuje się lek Zometa

- Dawka pojedyncza leku Zometa wynosi 4 mg.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek, lekarz prowadzący poda mniejszą dawkę leku, w zależności od nasilenia choroby nerek.

Jak często stosuje się lek Zometa

- W przypadku zapobiegania powikłaniom kostnym spowodowanym przerzutami do kości, podaje się jedną infuzję leku Zometa co trzy do czterech tygodni.
- W przypadku leczenia mającego na celu zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zwykle stosuje się tylko jedną infuzję leku Zometa.

Jak stosuje się lek Zometa

- Lek Zometa jest podawany jako wlew kroplowy (infuzja) do żyły. Wlew powinien trwać co najmniej 15 minut i powinien być podawany jako osobny roztwór dożylny przez oddzielną linię infuzyjną.

Pacjentom, u których stężenie wapnia we krwi nie jest zbyt duże, lekarz przepisze wapń i witaminę D do codziennego przyjmowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zometa

Pacjenci, którym podano większe niż zalecane dawki leku Zometa powinni być uważnie monitorowani. Jest to konieczne ze względu na możliwość wystąpienia nieprawidłowych stężeń elektrolitów w surowicy (np. wapnia, fosforu i magnezu) i (lub) zmian czynności nerek, w tym ciężkich zaburzeń czynności nerek. Pacjenci ze zbyt małym stężeniem wapnia mogą wymagać podania uzupełniającej infuzji wapnia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Najczęściej występujące mają zwykle przebieg łagodny i prawdopodobnie ustąpią w krótkim czasie.

Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10):

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (zazwyczaj stwierdzone przez lekarza prowadzącego na podstawie specyficznych badań krwi).
- Małe stężenie wapnia we krwi.

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100):

- Ból w jamie ustnej, ból zębów i (lub) szczęki, obrzęk lub niegojące się owrzodzenia w obrębie jamy ustnej lub szczęki, obecność wydzieliny, zdrętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, lub ruszanie się zębów. Mogą to być objawy uszkodzenia kości w szczęce (martwica kości). W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast poinformować o nich lekarza lub lekarza stomatologa podczas stosowania lub po zakończeniu leczenia lekiem Zometa.
- U pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną leczonych kwasem zoledronowym zaobserwowano nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków). Nie wiadomo, czy to kwas zoledronowy powoduje nieregularne bicie serca, jednak należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów po przyjęciu kwasu zoledronowego.
- Ciężkie reakcje alergiczne: duszność, obrzęk głównie twarzy i gardła.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Jako następstwo małego stężenia wapnia: nieregularne bicie serca (arytmia serca; wtórna do hipokalcemii).
- Zaburzenie czynności nerek zwane zespołem Fanconiego (potwierdzone przez lekarza po wykonaniu określonych badań moczu).

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- Jako następstwo małego stężenia wapnia: napady padaczkowe, drętwienie i tężyłka (wtórna do hipokalcemii).
- Jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.
- Bardzo rzadko obserwuje się martwicę kości innych niż szczęka, zwłaszcza biodra i uda. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy takie jak pojawienie się lub nasilenie bólu, ból lub sztywność podczas lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Zometa.

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Zapalenie nerek (cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek): przedmiotowe i podmiotowe objawy mogą obejmować zmniejszenie objętości moczu, obecność krwi w moczu, nudności, złe samopoczucie ogólne.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza o następujących działaniach niepożądanych:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10):

- małe stężenie fosforanów we krwi.

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10):

- ból głowy i objawy grypopodobne obejmujące gorączkę, zmęczenie, osłabienie, senność, dreszcze oraz bóle kości, stawów i (lub) mięśni. W większości przypadków specjalne leczenie nie jest wymagane, a objawy ustępują po krótkim czasie (kilka godzin lub dni);
- objawy ze strony przewodu pokarmowego w postaci nudności i wymiotów oraz utrata apetytu;
- zapalenie spojówek;
- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość).

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100):

- reakcje nadwrażliwości;

- niskie ciśnienie krwi;
- ból w klatce piersiowej;
- reakcje skórne (zaczerwienienie i obrzęki) w miejscu podania, wysypka, swędzenie;
- wysokie ciśnienie krwi, spłycone oddechu, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia snu, zaburzenia smaku, drżenie, mrowienie i drętwienie rąk lub stóp, biegunka, zaparcie, ból brzucha, suchość jamy ustnej;
- mała liczba białych krwinek i płytek krwi;
- małe stężenie magnezu i potasu we krwi. Lekarz będzie to kontrolował i zleci niezbędne badania;
- zwiększenie masy ciała;
- nasilone pocenie;
- senność;
- nieostre widzenie, łzawienie oczu, wrażliwość oczu na światło;
- nagłe uczucie zimna z omdleniem, zwiotczeniem ciała lub zapaścią;
- trudność w oddychaniu, z sapaniem i kaszlem;
- pokrzywka.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000):

- wolne bicie serca;
- splątanie;
- w rzadkich przypadkach mogą wystąpić nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej;
- choroba śródmiąższowa płuc (zapalenie tkanki otaczającej pęcherzyki płucne);
- objawy grypopodobne, w tym zapalenie stawów i obrzęk stawów;
- bolesne zaczerwienienie i (lub) obrzęk oka.

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem krwi;
- silny ból kości, stawów i (lub) mięśni, czasami powodujący unieruchomienie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zometa

Lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarz są poinformowani o tym, jak przechowywać lek Zometa (patrz punkt 6).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zometa

- Substancją czynną leku Zometa jest kwas zoledronowy. Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Zometa i co zawiera opakowanie

Lek Zometa jest dostarczany w postaci płynnego koncentratu w fiolce. Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego.

Każde opakowanie zawiera fiolkę z koncentratem. Lek Zometa jest dostarczany w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 lub 4 fiołki oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 (10x1) fiołek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

Wytwórca

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Austria

Lub

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego, lub do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, jeśli dotyczy:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,**HR, IT, CY, LV, LT, LU,****HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO,****SI, SK, FI, SE and UK(NI)**

Phoenix Labs Unlimited Company

Suite 12, Bunkilla Plaza

Bracetown Business Park

Clonee, County Meath

Ireland

Email: info@phoenixlabs.ie

Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L

C/Eduard Maristany, 430-432

08919 Badalona (Barcelona)

España

Tel: + 34 932 684 208

Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA

Lavriou Avenue 85

190 02 Paiania Attica

Greece

Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :

EURODEP PHARMA

10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY

ZAC DU PARC DE COMPANS

77290 MITRY MORY

exploitant@eurodep.fr**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

INFORMACJA DLA PERSONELU MEDYCZNEGO

Przygotowanie i podanie leku Zometa

- W celu przygotowania roztworu do infuzji zawierającego 4 mg kwasu zoledronowego, koncentrat leku Zometa, (5,0 ml) należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu do infuzji nie zawierającego wapnia lub innym roztworze nie zawierającym kationów dwuwartościowych. Jeśli konieczne jest podanie mniejszej dawki, należy najpierw pobrać odpowiednią objętość preparatu, jak zalecono poniżej a następnie rozcieńczyć go w 100 ml roztworu do infuzji. W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, do rozcieńczenia musi być stosowany 0,9% m/v roztwór chlorku sodu lub 5% m/v roztwór glukozy.

Nie należy mieszać roztworu leku Zometa z roztworami zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, np. roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu.

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek preparatu Zometa:

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.
- Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niezużyte resztki roztworu należy wyrzucić. Należy używać wyłącznie klarownych roztworów bez wytrąconych cząstek i przebarwień. Podczas przygotowania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki.
 - Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być podany natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi podmiot prowadzący leczenie, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C. Następnie, przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.
 - Roztwór kwasu zoledronowego podaje się w 15-minutowej infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną. Stan nawodnienia pacjenta należy ocenić przed każdym podaniem leku Zometa, aby zapewnić odpowiednie nawodnienie.
 - W badaniach nie stwierdzono niezgodności leku Zometa z różnego rodzaju zestawami stosowanymi do infuzji, wykonanymi z polichlorku winylu, polietylenu i polipropylenu.
 - Ponieważ brak jest danych odnośnie zgodności leku Zometa z innymi stosowanymi dożylnie lekami, nie należy łączyć go z innymi preparatami. Roztwór leku Zometa powinien być podawany zawsze w oddzielnym zestawie do infuzji.

Przechowywanie leku Zometa

- Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku Zometa po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.
- Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania nieotwartych fiolek.
- Rozcieńczony lek Zometa należy natychmiast zużyć, aby uniknąć zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji kwas zoledronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zometa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zometa
3. Jak stosować lek Zometa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zometa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zometa i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną w leku Zometa jest kwas zoledronowy, który należy do grupy leków zwanych bisfosfonianami. Kwas zoledronowy działa przez wiązanie się z tkanką kostną i opóźnianie szybkości przebudowy kości. Jest stosowany:

- **w zapobieganiu powikłaniom kostnym**, np. złamaniom u dorosłych pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości (rozsiew nowotworu z pierwotnego miejsca występowania do kości);
- **w celu zmniejszenia stężenia wapnia** we krwi dorosłych pacjentów, w przypadkach, kiedy stężenie jest zwiększone z powodu obecności nowotworu. Nowotwory mogą przyspieszać przebudowę tkanki kostnej, powodując zwiększone uwalnianie wapnia z kości. Taki stan określany jest jako hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową (ang. TIH).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zometa

Należy stosować się do wszystkich zaleceń lekarza.

Lekarz zaleci badania krwi przed rozpoczęciem podawania leku Zometa i będzie sprawdzał reakcję na leczenie w regularnych odstępach czasu.

Nie należy stosować leku Zometa:

- jeśli pacjentka karmi piersią;
- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas zoledronowy, inny bisfosfonian (grupa leków, do których należy lek Zometa) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Zometa, należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub występowały **dolegliwości nerek**;
- jeśli u pacjenta występuje lub występował **ból, obrzęk lub zdrętwienie szczęki**, uczucie ciężkości szczęki lub ruszania się zębów. Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zometa.

- jeśli pacjent jest w trakcie **leczenia stomatologicznego** albo zamierza poddać się zabiegowi chirurgii szczękowej; należy wówczas poinformować stomatologa o przyjmowaniu leku Zometa i poinformować lekarza prowadzącego o leczeniu stomatologicznym.

Podczas leczenia lekiem Zometa należy utrzymywać należyłą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe badania kontrolne.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym i stomatologiem, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek dolegliwości w obrębie jamy ustnej lub zębów, takie jak obłuzowanie zębów, ból lub obrzęk, brak gojenia się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, ponieważ mogą one być objawami stanu zwanego martwicą kości szczęki.

Pacjenci, którzy poddawani są chemioterapii i (lub) radioterapii, którzy przyjmują kortykosteroidy, którzy poddawani są zabiegom z zakresu chirurgii szczękowej, którzy nie otrzymują rutynowej opieki stomatologicznej, którzy mają choroby dziąseł, którzy palą tytoń, lub którzy w przeszłości przyjmowali bifosfoniany (w celu leczenia lub zapobieżenia zaburzeniom kości) mogą mieć wyższe ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.

U pacjentów otrzymujących lek Zometa zgłaszano zmniejszone stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia), będące niekiedy przyczyną skurczów mięśni, suchej skóry i uczucia pieczenia. Donoszono o występowaniu nieregularnego bicia serca (arytmii serca), napadów padaczkowych, skurczów i drgań mięśni (tężyczki) w wyniku ciężkiej hipokalcemii. W niektórych przypadkach hipokalcemia może zagrażać życiu. Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Jeśli u pacjenta występuje hipokalcemia należy ją skorygować przed przyjęciem pierwszej dawki leku Zometa. Pacjent otrzyma odpowiednie suplementy wapnia i witaminy D.

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi

Lek Zometa można stosować u osób w wieku 65 lat i starszych. Brak jest danych odnośnie dodatkowych ostrzeżeń wymaganych w tej grupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zometa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Zometa a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest, aby poinformować lekarza o przyjmowaniu:

- antybiotyków z grupy aminoglikozydów (leki stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń), kalcytoniny (leku stosowanego w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej i hiperkalcemii), pętlowych leków moczopędnych (leków stosowanych w leczeniu dużego ciśnienia krwi i obrzęków) oraz innych leków zmniejszających stężenie wapnia, ponieważ stosowanie ich w skojarzeniu z bisfosfonianami może powodować nadmierne zmniejszenie stężenia wapnia we krwi;
- talidomidu (leku stosowanego w leczeniu pewnych nowotworów krwi z zajęciem kości) lub innych leków, które mogą być szkodliwe dla nerek;
- leku Aclasta (leku również zawierającego kwas zoledronowy, stosowanego w leczeniu osteoporozy i innych nienowotworowych chorób kości) lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków przyjmowanych z lekiem Zometa nie są znane;
- leków antyangiogennych (stosowanych w leczeniu raka), ponieważ jednoczesne podawanie ich z lekiem Zometa było związane ze zwiększonym ryzykiem martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*).

Ciąża i karmienie piersią

Leku Zometa nie należy stosować w okresie ciąży. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa ciążę.

Leku Zometa nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Występowały bardzo rzadkie przypadki senności związane ze stosowaniem leku Zometa. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów, obsługi urządzeń mechanicznych i wykonywania innych czynności wymagających skoncentrowanej uwagi.

Zometa zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu“. Jeśli lekarz użyje do rozcieńczenia leku Zometa soli kuchennej, otrzymana dawka sodu będzie większa,

3. Jak stosować lek Zometa

- Lek Zometa może być podawany wyłącznie przez osoby wykonujące zawód medyczny, posiadające odpowiednie przygotowanie do dożylnego podawania bisfosfonianów (tzn. podawania bisfosfonianów do żyły).
- Lekarz zaleci wypicie odpowiedniej ilości wody przed każdym podaniem leku, aby zapobiec odwodnieniu.
- Należy uważnie stosować się do wszystkich innych zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

W jakiej dawce stosuje się lek Zometa

- Dawka pojedyncza leku Zometa wynosi 4 mg.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek, lekarz prowadzący poda mniejszą dawkę leku, w zależności od nasilenia choroby nerek.

Jak często stosuje się lek Zometa

- W przypadku zapobiegania powikłaniom kostnym spowodowanym przerzutami do kości, podaje się jedną infuzję leku Zometa co trzy do czterech tygodni.
- W przypadku leczenia mającego na celu zmniejszenie stężenia wapnia we krwi, zwykle stosuje się tylko jedną infuzję leku Zometa.

Jak stosuje się lek Zometa

- Lek Zometa jest podawany jako wlew kroplowy (infuzja) do żyły. Wlew powinien trwać co najmniej 15 minut i powinien być podawany jako osobny roztwór dożylny przez oddzielną linię infuzyjną.

Pacjentom, u których stężenie wapnia we krwi nie jest zbyt duże, lekarz przepisze wapń i witaminę D do codziennego przyjmowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zometa

Pacjenci, którym podano większe niż zalecane dawki leku Zometa powinni być uważnie monitorowani. Jest to konieczne ze względu na możliwość wystąpienia nieprawidłowych stężeń elektrolitów w surowicy (np. wapnia, fosforu i magnezu) i (lub) zmian czynności nerek, w tym ciężkich zaburzeń czynności nerek. Pacjenci ze zbyt małym stężeniem wapnia mogą wymagać podania uzupełniającej infuzji wapnia.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Najczęściej występujące mają zwykle przebieg łagodny i prawdopodobnie ustąpią w krótkim czasie.

Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10):

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (zazwyczaj stwierdzone przez lekarza prowadzącego na podstawie specyficznych badań krwi).
- Małe stężenie wapnia we krwi.

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100):

- Ból w jamie ustnej, ból zębów i (lub) szczęki, obrzęk lub niegojące się owrzodzenia w obrębie jamy ustnej lub szczęki, obecność wydzieliny, zdrętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, lub ruszanie się zębów. Mogą to być objawy uszkodzenia kości w szczęce (martwica kości). W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast poinformować o nich lekarza lub lekarza stomatologa podczas stosowania lub po zakończeniu leczenia lekiem Zometa.
- U pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną leczonych kwasem zoledronowym zaobserwowano nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków). Nie wiadomo, czy to kwas zoledronowy powoduje nieregularne bicie serca, jednak należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów po przyjęciu kwasu zoledronowego.
- Ciężkie reakcje alergiczne: duszność, obrzęk głównie twarzy i gardła.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

- Jako następstwo małego stężenia wapnia: nieregularne bicie serca (arytmia serca; wtórna do hipokalcemii).
- Zaburzenie czynności nerek zwane zespołem Fanconiego (potwierdzone przez lekarza po wykonaniu określonych badań moczu).

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- Jako następstwo małego stężenia wapnia: napady padaczkowe, drętwienie i tężyłka (wtórna do hipokalcemii).
- Jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.
- Bardzo rzadko obserwuje się martwicę kości innych niż szczęka, zwłaszcza biodra i uda. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy takie jak pojawienie się lub nasilenie bólu, ból lub sztywność podczas lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Zometa.

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Zapalenie nerek (cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek): przedmiotowe i podmiotowe objawy mogą obejmować zmniejszenie objętości moczu, obecność krwi w moczu, nudności, złe samopoczucie ogólne.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza o następujących działaniach niepożądanych:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10):

- małe stężenie fosforanów we krwi.

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10):

- ból głowy i objawy grypopodobne obejmujące gorączkę, zmęczenie, osłabienie, senność, dreszcze oraz bóle kości, stawów i (lub) mięśni. W większości przypadków specjalne leczenie nie jest wymagane, a objawy ustępują po krótkim czasie (kilka godzin lub dni);
- objawy ze strony przewodu pokarmowego w postaci nudności i wymiotów oraz utrata apetytu;
- zapalenie spojówek;
- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość).

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100):

- reakcje nadwrażliwości;
- niskie ciśnienie krwi;

- ból w klatce piersiowej;
- reakcje skórne (zaczerwienienie i obrzęki) w miejscu podania, wysypka, swędzenie;
- wysokie ciśnienie krwi, spłycone oddechu, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia snu, zaburzenia smaku, drżenie, mrowienie i drętwienie rąk lub stóp, biegunka, zaparcie, ból brzucha, suchość jamy ustnej;
- mała liczba białych krwinek i płytek krwi;
- małe stężenie magnezu i potasu we krwi. Lekarz będzie to kontrolował i zleci niezbędne badania;
- zwiększenie masy ciała;
- nasilone pocenie;
- senność;
- nieostre widzenie, łzawienie oczu, wrażliwość oczu na światło;
- nagłe uczucie zimna z omdleniem, zwiotczeniem ciała lub zapaścią;
- trudność w oddychaniu, z sapaniem i kaszlem;
- pokrzywka.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000):

- wolne bicie serca;
- splątanie;
- w rzadkich przypadkach mogą wystąpić nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej;
- choroba śródmiąższowa płuc (zapalenie tkanki otaczającej pęcherzyki płucne);
- objawy grypopodobne, w tym zapalenie stawów i obrzęk stawów;
- bolesne zaczerwienienie i (lub) obrzęk oka.

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem krwi;
- silny ból kości, stawów i (lub) mięśni, czasami powodujący unieruchomienie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zometa

Lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarz są poinformowani o tym, jak przechowywać lek Zometa (patrz punkt 6).

Po pierwszym otwarciu najlepiej, aby lek Zometa roztwór do infuzji został natychmiast zużyty. Jeśli roztwór nie został natychmiast zużyty, powinien być przechowywany w lodówce w temperaturze 2°C - 8°C.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zometa

- Substancją czynną leku Zometa jest kwas zoledronowy. Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego, co odpowiada 4,264 mg kwasu zoledronowego jednowodnego.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Zometa i co zawiera opakowanie

Lek Zometa jest dostarczany w postaci roztworu w przezroczystych, bezbarwnych plastikowych butelkach. Jedna butelka zawiera 100 ml roztworu.

Lek Zometa jest dostarczany w opakowaniach jednostkowych zawierających jedną butelkę lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 4 lub 5 kartoników, z których każdy zawiera 1 butelkę. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlandia

Wytwórca

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Austria

Lub

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego, lub do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, jeśli dotyczy:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

INFORMACJA DLA PERSONELU MEDYCZNEGO

Przygotowanie i podanie leku Zometa

- Lek Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji zawiera 4 mg kwasu zoledronowego w 100 ml roztworu do infuzji przeznaczonego do natychmiastowego zużycia u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.
- Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie nieużyte resztki roztworu należy wyrzucić. Należy używać wyłącznie klarownych roztworów bez wytrąconych cząstek i przebarwień. Podczas przygotowania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć po pierwszym otwarciu. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi podmiot prowadzący leczenie, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, pod warunkiem, że rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych jałowych warunkach. Następnie, przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.
- Roztwór zawierający kwas zoledronowy nie może być dalej rozcieńczany lub mieszany z innymi roztworami do infuzji. Lek podaje się w 15-minutowej infuzji dożylną przez oddzielną linię infuzyjną. Stan nawodnienia pacjenta należy ocenić przed każdym podaniem leku Zometa, aby zapewnić odpowiednie nawodnienie.
- Lek Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji może być podawany natychmiast, bez dalszych przygotowań pacjentom z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy przygotować zmniejszone dawki leku zgodnie z podaną niżej instrukcją.

W celu przygotowania zmniejszonych dawek dla pacjentów z wyjściowym klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min, należy posłużyć się danymi z Tabeli 1 poniżej. Należy odlać z butelki wskazaną objętość roztworu Zometa i zastąpić ją taką samą ilością jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Tabela 1 Przygotowanie zmniejszonych dawek leku Zometa 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

Wyjściowy klirens kreatyniny (ml/min)	Odlać następującą objętość leku Zometa roztwór do infuzji (ml)	Zastąpić następującą objętością jałowego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań (ml)	Dawka po dostosowaniu (mg kwasu zoledronowego w 100 ml) *
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

*Dawki zostały skalkulowane przy założeniu docelowych wartości AUC = 0,66 (mg•h/l) (CL_{Cr}=75 ml/min). Należy oczekiwać, że po podaniu zmniejszonych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek uzyskają oni takie same wartości AUC jak pacjenci z klirens kreatyniny wynoszącym 75 ml/min.

- W badaniach nie stwierdzono niezgodności leku Zometa z różnego rodzaju zestawami stosowanymi do infuzji, wykonanymi z polichlorku winylu, polietylenu i polipropylenu.