

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic acid Fresenius Kabi, 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 (jednowodnego).

Jeden mililitr koncentratu zawiera 0,8 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat)

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. *tumour-induced hypercalcaemia* - TIH) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zoledronic acid Fresenius Kabi może być przepisywany i podawany pacjentom wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu produktów leczniczych z grupy bisfosfonianów.

Pacjenci, którym podano Zoledronic acid Fresenius Kabi 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 pacjenci 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 na dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m. na dobę.

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

Leczenie TIH

Dorośli i pacjenci 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 pojedyncza dawka 4 mg kwasu zoledronowego.

Zaburzenia czynności nerek

TIH

Zastosowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi u pacjentów z TIH oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 leczenie produktem leczniczym Zoledronic acid Fresenius Kabi 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. Zoledronic acid Fresenius Kabi nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, rozumianymi w tej populacji jako wartość CL_{cr} <30 ml/min. W badaniach klinicznych z kwasem zoledronowym 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 leczenia, definiowanymi w tej populacji na podstawie wartości CL_{cr} od 30 do 60 ml/min, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi (patrz także punkt 4.4):

Klirens kreatyniny przed leczeniem (ml/min)	Zalecana dawka produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi*
>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·godz./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 klirensiem kreatyniny 75 ml/min.

Po rozpoczęciu leczenia kwasem zoledronowym, 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:

- u 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 $\mu\text{mol/l}$;
- u 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 kwasu zoledronowego tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej $\pm 10\%$ (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem leczniczym Zoledronic acid Fresenius Kabi należy wznowić podając taką samą dawkę, jaką podawano w chwili przerwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat. Aktualne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Zoledronic acid Fresenius Kabi, 4 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji rozcieńczony w 100 ml (patrz punkt 6.6) należy podawać w pojedynczej infuzji dożylniej trwającej co najmniej 20 minut.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi (patrz punkt „Dawkowanie” powyżej i punkt 4.4).

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi

Pobrać odpowiednią objętość potrzebnego koncentratu w następujący sposób:

- 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.

Pobraną ilość koncentratu należy następnie rozcieńczyć w 100 ml sterylnego 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy. Dawkę produktu leczniczego należy podać w jednorazowej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 20 minut.

Produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi nie wolno mieszać 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.

Należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjenta przed i po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi.

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 Zoledronic acid Fresenius Kabi, aby upewnić się, że są odpowiednio nawodnieni.

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności serca.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Fresenius Kabi 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.

Na rynku dostępne są inne produkty lecznicze zawierające kwas zoledronowy jako substancję czynną ze wskazaniem leczenia osteoporozy i choroby Pageta kości. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic acid Fresenius Kabi nie powinni jednocześnie otrzymywać innych produktów leczniczych

zawierających kwas zoledronowy lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych produktów leczniczych 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 Zoledronic acid Fresenius Kabi przewyższa możliwe ryzyko.

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

Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń czynności nerek po zastosowaniu kwasu zoledronowego zgodnie ze wskazaniami z punktów 4.1 i 4.2. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenia czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, podawanie wielu cykli produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi i innych bisfosfonianów, jak również zastosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki. Rozwój uszkodzenia nerek jest potencjalnie związany z wysokim maksymalnym stężeniem w osoczu kwasu zoledronowego, przez co zwiększonym stężeniem wewnątrzkomórkowym i ryzykiem uszkodzenia komórek. Po podaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w czasie 20 minut ryzyko pogorszenia czynności nerek jest mniejsze, chociaż nadal istnieje. Donoszono o pogorszeniu czynności nerek prowadzącej do niewydolności nerek i konieczności przeprowadzenia dializ u pacjentów po dawce początkowej lub pojedynczej 4 mg kwasu zoledronowego. Także, chociaż rzadziej, u niektórych pacjentów długotrwale otrzymujących kwas zoledronowy w zalecanych dawkach w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, może wystąpić zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Przed podaniem każdej kolejnej dawki produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Rozpoczynając leczenie u pacjentów z przerzutami do kości oraz łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się podanie mniejszych dawek produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi. U pacjentów z oznakami pogorszenia czynności nerek podczas leczenia, Zoledronic acid Fresenius Kabi należy odstawić. Leczenie powinno się wznowić jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy powróci do wartości wyjściowych z 10% odchyleniem.

Leczenie produktem leczniczym Zoledronic acid Fresenius Kabi 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 ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w badaniach klinicznych określonymi jako stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ lub $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ u pacjentów z TIH i $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ lub $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ u pacjentów z nowotworami i przerzutami do kości) oraz tylko ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $< 30 \text{ ml/min}$), nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Z uwagi na ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.

Martwica

Martwica kości szczęki

Przypadki martwicy kości szczęki (ang. *osteonecrosis of the jaw* - ONJ) zgłaszano w badaniach klinicznych z częstością występowania niezbyt często oraz po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi.

Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia lub początek nowej terapii u pacjentów z niewygojonymi, otwartymi zmianami w obrębie tkanek miękkich jamy ustnej, za wyjątkiem sytuacji, które wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej.

U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami, zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i odpowiedniego zachowawczego leczenia stomatologicznego oraz indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Podczas oceny indywidualnego ryzyka rozwoju martwicy kości szczęki należy uwzględnić następujące czynniki ryzyka:

- siłę działania bisfosfonianów (większe ryzyko dotyczy produktów leczniczych o dużej sile działania), drogę podania (większe ryzyko dotyczy podawania pozajelitowego) oraz dawkę skumulowaną bisfosfonianu;
- chorobę nowotworową, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenie), palenie tytoniu;
- leczenie skojarzone: chemioterapia, inhibitory angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapia głowy i szyi, leczenie kortykosteroidami;
- choroby zębów w wywiadzie, nieprawidłową higienę jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcje zębów) i źle dobrane 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 np. ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia, lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Fresenius Kabi. W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim od podania produktu leczniczego. Jeśli podczas leczenia 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 ONJ.

Należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia kwasem zoledronowym, aż do ustąpienia tego stanu oraz, o ile jest to możliwe, zminimalizować czynniki ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki.

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) miejscowe czynniki ryzyka takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe 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 kwasem zoledronowym.

Ból mięśniowo-kostny

Doświadczenie po wprowadzeniu kwasu zoledronowego do obrotu wykazało występowanie ciężkiego i sporadycznie powodującego niesprawność bólu kości, stawów i(lub) mięśni u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym zgodnie ze wskazaniami z punktów 4.1 i 4.2. 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 kwasem zoledronowym lub innym bisfosfonianem.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u pacjentów stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów 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 pacjentów leczonych bisfosfonianami, 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.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Hipokalcemia

Zgłaszano przypadki wystąpienia hipokalcemii u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. W przypadkach ciężkiej hipokalcemii zgłaszano wystąpienie wtórnych zaburzeń rytmu serca oraz neurologicznych działań niepożądanych (w tym drgawek, niedoczulicy i tężyzki). Zgłaszano przypadki wystąpienia ciężkiej hipokalcemii, które wymagały hospitalizacji. W niektórych przypadkach, hipokalcemia może stanowić zagrożenie dla życia (patrz punkt 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipokalcemię, ponieważ mogą one mieć synergiczne działanie skutkujące wystąpieniem ciężkiej hipokalcemii (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Fresenius Kabi należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i wyrównać istniejącą hipokalcemię. Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią suplementację wapniem i witaminą D.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych, w których kwas zoledronowy był podawany zgodnie ze wskazaniami z punktów 4.1 i 4.2 jednocześnie 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 oraz pętlowymi lekami moczopędnymi, ponieważ łącznie mogą one wywoływać efekt addycyjny, w wyniku czego mniejsze stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się przez dłuższy okres niż wymagany (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi. Podczas leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Fresenius Kabi należy również zwrócić uwagę na możliwość powstania hipomagnezмии.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek może zwiększać się wtedy, gdy Zoledronic acid Fresenius Kabi podaje się w skojarzeniu z talidomidem.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwasu zoledronowego z antyangiogennymi produktami leczniczymi, ponieważ u pacjentów leczonych jednocześnie tymi produktami leczniczymi, zaobserwowano wzrost częstości występowania martwicy kości szczęki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas zoledronowy przenika do mleka ludzkiego. Zoledronic acid Fresenius Kabi jest przeciwwskazany do stosowania podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Kwas zoledronowy badano na szczurach pod kątem potencjalnego niepożądanego wpływu 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, dystocję 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 wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dlatego stosując Zoledronic acid Fresenius Kabi należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego, zgodnie ze wskazaniami z punktów 4.1 i 4.2, 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 kwasu zoledronowego 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 sklasyfikowano 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często:	Niedokrwistość
Niezbyt często:	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, zmniejszenie czucia, przeculica, 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 prowadzące do omdleń lub zapaści sercowej
Rzadko:	Bradykardia, zaburzenia rytmu serca (wtórne do hipokalcemii)
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli
Rzadko:	Śródmiąższowa choroba płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często:	Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt
Niezbyt często:	Biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często:	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	Bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból
Niezbyt często:	Kurcze 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:	Zaburzenia czynności nerek
Niezbyt często:	Ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz
Rzadko:	Nabyty zespół Fanconiego
Częstość nieznana:	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie)
Niezbyt często:	Oslabienie, obrzeki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie), bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna i(lub) 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
Niezbyt często:	Hipomagnezemia, hipokaliemia
Rzadko:	Hiperkaliemia, hipernatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie kwasu zoledronowego zgodnie ze wskazaniami z punktów 4.1 i 4.2 było związane ze zgłoszeniami zaburzeń czynności nerek. W zbiorczej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pochodzących z badań rejestracyjnych kwasu zoledronowego 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 kwasem zoledronowym była następująca: szpiczak mnogi (3,2%), rak gruczołu krokowego (3,1%), rak piersi (4,3%), rak płuc i inne guzy lite (3,2%). Do czynników mogących zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą odwodnienie, zaburzenia czynności nerek występujące przed rozpoczęciem leczenia, wielokrotne cykle leczenia kwasem zoledronowym 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 i konieczności przeprowadzenia dializ (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Donoszono o przypadkach wystąpienia martwicy kości szczęki, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak Zoledronic acid Fresenius Kabi (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 (ang. *postmenopausal osteoporosis* - 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 kwasem zoledronowym w dawce 4 mg podawanej 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 kwasu zoledronowego (zgodnie ze wskazaniami z punktów 4.1 i 4.2), a reakcję tę określa się również terminem objawy „grypopodobne” lub objawy „po podaniu dawki”.

Nietypowe złamania kości udowej

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

Działania niepożądane związane z hipokalcemią

Hipokalcemia jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem kwasu zoledronowego w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd przypadków zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dostarczył wystarczających dowodów na istnienie związku między stosowaniem kwasu zoledronowego, 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 działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z ostrym przedawkowaniem kwasu zoledronowego jest ograniczone. Zgłaszano niezamierzone podanie dawek wynoszących do 48 mg kwasu zoledronowego. Należy dokładnie kontrolować 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(lub) przeciwinwazyjne.

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

W pierwszym randomizowanym, kontrolowanym badaniu placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z placebo w zapobieganiu powikłaniom kostnym (ang. *skeletal related events* - SREs) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. 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 36% zmniejszenie 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 nasilenia 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 piersi lub gruczołu krokowego, 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 gruczołu krokowego leczeni hormonalnie)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Radioterapia kości	
	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 wystąpienia 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 3: Wyniki skuteczności (guzy lite inne niż rak piersi lub gruczołu krokowego)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Radioterapia kości	
	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 wystąpienia 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 wielokrotnego wystąpienia SRE** (%)	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, porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg podawanymi co 3 do 4 tygodni u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub rakiem piersi, u których wystąpiło co najmniej jedno uszkodzenie kości. Wyniki wskazują, że kwas zoledronowy w dawce 4 mg wykazywał skuteczność porównywalną z pamidronianem (Pam) w dawce 90 mg w zapobieganiu SRE. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała 16% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi pamidronian. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

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

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Radioterapia kości	
	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procent pacjentów z SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Wartość p	0,198		0,653		0,037	

Mediana czasu do wystąpienia SRE (dni)	376	356	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 wielokrotnego wystąpienia SRE** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,030		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

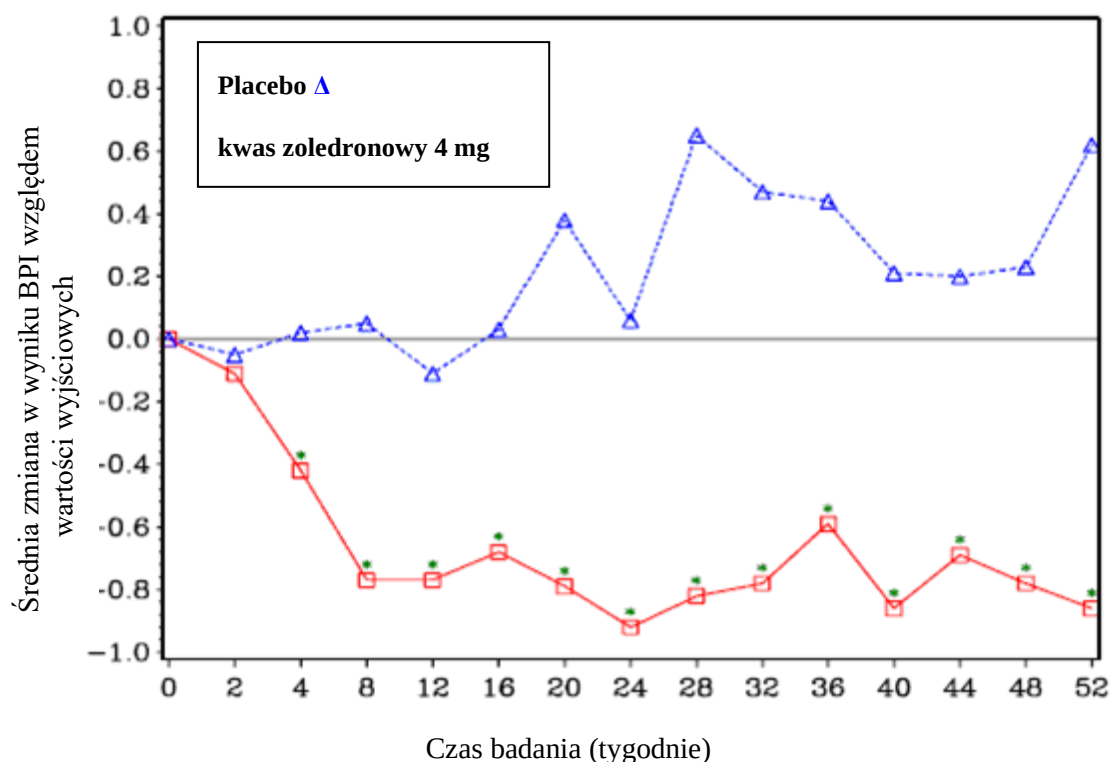
NA Nie dotyczy

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, obliczany 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 z placebo ($p=0,007$). W analizie wieloczynnikowej kwas zoledronowy w dawce 4 mg zmniejszał ryzyko powikłań kostnych o 41% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka = 0,59, $p=0,019$).

W grupie kwasu zoledronowego obserwowano statystycznie istotną poprawę nasilenia bólu (ocenianego przy użyciu skali pomiaru bólu Brief Pain Inventory, BPI) po 4 tygodniach oraz w każdym kolejnym punkcie czasowym badania, w porównaniu z placebo (Wykres 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.

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



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 1,2-2,5 mg.

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

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

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

* wartości p – 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 od 30 do 40 dni w grupie pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i 17 dni w grupie otrzymującej pamidronian w dawce 90 mg (wartości p: 0,001 dla 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 danych pozwalających na dokonanie porównania z dawką 4 mg.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem 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 i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci i młodzieży (w wieku od 1. roku do 17 lat) z ciężką wrodzoną łamliwością kości (typu I, III i IV) porównano z działaniem pamidronianu po podaniu dożylnym w jednym międzynarodowym, 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 pacjenci przyjmowali witaminę D i wapń pierwiastkowy przez co najmniej 2 tygodnie. W badaniu klinicznym pacjentom w wieku od 1. roku 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.

Pierwszorzędownym 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 pogrupowane według częstości występowania przedstawiono w Tabeli 6. Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

¹ Działania niepożądane występujące z częstością <5% oceniono pod względem medycznym i wykazano, że te przypadki są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa kwasu zoledronowego stosowanego zgodnie ze wskazaniami z punktów 4.1 i 4.2 (patrz punkt 4.8).

U dzieci i młodzieży z ciężką wrodzoną łamliwością kości stosowanie kwasu zoledronowego wydaje się wiązać z wyraźniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji ostrej fazy, hipokalcemii i niewyjaśnionej tachykardii w porównaniu z pamidronianem, ale ta różnica zmniejszała się po podaniu kolejnych infuzji.

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego kwas zoledronowy 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 następujące dane farmakokinetyczne.

Po rozpoczęciu infuzji kwasu zoledronowego jego stężenie w osoczu gwałtownie się zwiększa, osiągając stężenie maksymalne pod koniec infuzji. Następnie obserwuje się szybkie zmniejszenie stężenia produktu leczniczego 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, nieprzekraczające 0,1% wartości maksymalnej.

Eliminacja kwasu zoledronowego z organizmu po podaniu dożylnym odbywa się trójfazowo: w formie szybkiego, dwufazowego usuwania produktu leczniczego z krążenia ogólnego z okresem półtrwania $t_{1/2\alpha}$ wynoszącym 0,24 godziny i $t_{1/2\beta}$ 1,87 godziny, po którym następuje długa faza eliminacji z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji $t_{1/2\gamma}$ wynoszącym 146 godzin. Nie stwierdzono kumulacji kwasu zoledronowego w osoczu po 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 produktu leczniczego pojawia się w moczu, podczas gdy pozostała część wiąże się przede wszystkim z tkanką kostną. Z kości produkt leczniczy uwalnia się bardzo powoli do krążenia ogólnego i jest wydalany przez nerki. Całkowity klirens produktu

lecniczego 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. Czas infuzji nie mniej niż 20 minut zapewnia dopuszczalne maksymalne stężenia w osoczu, bez zwiększonego ryzyka uszkodzenia nerek.

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

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących 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 produktu leczniczego było wydalone 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 grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

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

Toksyczność krótko- i długookresowa

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 dożylne 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. na 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 u 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 mc. 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 dwuwodny

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności produkt leczniczy należy rozcieńczać 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% 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 podawać go jako osobny roztwór dożylny, przez oddzielną linię infuzyjną.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Czas ten nie może być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 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 rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowa fiolka z bezbarwnego polipropylenu (PP) zamykana korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym zamknięciem typu „flip-off”, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 1, 4 lub 10 fiolek po 5 ml.

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 fiolki lub odpowiednią ilość koncentratu pobraną z fiolki należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu niezawierającego jonów wapnia (0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy).

W badaniach nie stwierdzono niezgodności produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi z butelkami szklanymi, jak również kilkoma innymi rodzajami pojemników z polichlorku winylu, polietylenu i polipropylenu (wcześniej napełnionymi 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy).

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

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

Należy używać wyłącznie przezroczystych roztworów, bez widocznych cząstek stałych i zabarwienia.

Zaleca się pracownikom służby zdrowia nie wrzucanie niewykorzystanych resztek produktu leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi 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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20708

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.10.2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.08.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.08.2024 r.