

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic acid Accord 4 mg/100 mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 worek z 100 mL roztworu zawiera 4 mg kwasu zoledronowego.

Jeden mL roztworu zawiera 0,04 mg kwasu zoledronowego.

1 worek ze 100 mL roztworu zawiera 342,9 mg (14,9 mmol) sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór bez widocznych cząstek stałych.

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 Zoledronic acid Accord może być przepisywany i podawany pacjentom wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów. Pacjenci, którym podano produkt leczniczy Zoledronic acid Accord 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.

Podjmując 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 Zoledronic acid Accord 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 terapię kwasem zoledronowym 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. Kwas zoledronowy 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 kwasem zoledronowym 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 CLcr > 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 CLcr od 30 do 60 mL/min, zaleca się następujące dawkowanie kwasu zoledronowego (patrz także punkt 4.4):

Klirens kreatyniny przed leczeniem (mL/min)	Zalecana dawka kwasu zoledronowego*
> 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 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:

- 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 kwasu zoledronowego tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej $\pm 10\%$ (patrz punkt 4.4). Leczenie kwasem zoledronowym należy wznowić podając taką samą dawkę, jaką podawano w chwili przerwania terapii.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Accord 4 mg/100 mL roztwór do infuzji należy podawać w pojedynczej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 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 kwasu zoledronowego (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 wskazaną objętość roztworu Zoledronic acid Accord 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 Zoledronic acid Accord, 4 mg/100 mL, roztwór do infuzji

Wyjściowy klirens kreatyniny (mL/min)	Odlać następującą objętość produktu leczniczego Zoledronic acid Accord 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 Zoledronic acid Accord, 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 Zoledronic acid Accord.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne bisfosfoniary 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 kwasu zoledronowego, aby upewnić się, że są odpowiednio nawodnieni.

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia.

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Accord 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.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic acid Accord nie powinni jednocześnie otrzymywać innych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy lub inne bisfosfoniany, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Ten produkt leczniczy zawiera 342,9 mg sodu w każdym worku, co odpowiada 17,15% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej. Jednakże, jeśli przed podaniem produktu leczniczego Zoledronic acid Accord do rozcieńczenia użyty zostanie roztwór soli kuchennej (0,9% w/v roztwór chlorku sodu), wówczas otrzymana dawka sodu będzie wyższa.

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 Accord przewyższa możliwe ryzyko.

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

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

Przed podaniem każdej kolejnej dawki produktu leczniczego Zoledronic acid Accord 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 Zoledronic acid Accord należy odstawić. Terapię powinno się wznowić jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy powróci do wartości wyjściowych z 10% odchyleniem. Leczenie produktem leczniczym Zoledronic acid Accord 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 Zoledronic acid Accord 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 Zoledronic acid Accord 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 bisfosfonianami 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:

- siłę działania bisfosfonianu (większe ryzyko występuje po podaniu leków o dużej sile działania), drogi 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, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcję zębów) i źle dopasowane protezy zębowe.

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

W trakcie leczenia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim do podania kwasu zoledronowego. 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 szyjce kości udowej, zgłaszane głównie u dorosłych pacjentów z rakiem leczonych kwasem zoledronowym.

Ból mięśniowo-szkieletowy

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego i sporadycznie powodującego niesprawność bólu kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Jednak 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 ustępują po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórnym 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 niewielkim 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.

Hipokalcemia

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych, w których kwas zoledronowy podawany był równocześnie z powszechnie stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi, diuretykami, antybiotykami i lekami przeciwbólowymi, nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji. Kwas zoledronowy 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 pętłowymi lekami moczopędnymi, ponieważ łącznie mogą one wywoływać efekt addycyjny, w wyniku czego mniejsze stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się przez okres dłuższy niż wymagany (patrz punkt 4.4).

Wskazana jest ostrożność w czasie równoczesnego stosowania produktu leczniczego Zoledronic acid Accord z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi lekami. Podczas leczenia należy również zwrócić uwagę na możliwość powstania hipomagnezemii.

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

Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy podaje się kwas zoledronowy jednocześnie z lekami przeciwanngiogennymi, 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 wpływu kwasu zoledronowego na płodność zwierząt wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Nie należy stosować produktu leczniczego Zoledronic acid Accord w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić unikanie zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany do mleka kobiet karmiących piersią. Produkt leczniczy Zoledronic acid Accord 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 wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, dlatego stosując produkt leczniczy Zoledronic acid Accord należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdu i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego często zgłaszano występowanie reakcji ostrej fazy, z takimi objawami jak 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 Zoledronic acid Accord 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 znanych 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 wprowadzeniu kwasu zoledronowego do obrotu, w dawce 4 mg, stosowanego 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 ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Często:	Niedokrwistość
	Niezbyt często:	Trombocytopenia, leukopenia
	Rzadko:	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		
	Niezbyt często:	Reakcja nadwrażliwości
	Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia psychiczne		
	Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
	Rzadko:	Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego		
	Często:	Ból głowy
	Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność
	Bardzo rzadko:	Drgawki, niedoczulica i ciężyczka (wtórne do hipokalcemii)
Zaburzenia oka		
	Często:	Zapalenie spojówek
	Niezbyt często:	Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu
	Rzadko:	Zapalenie błony naczyniowej oka
	Bardzo rzadko:	Zapalenie nadtwardówki
Zaburzenia serca		
	Niezbyt często:	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową
	Rzadko:	Bradykardia, arytmia serca (wtórna do hipokalcemii)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Niezbyt często:	Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli
	Rzadko:	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Często:	Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt
	Niezbyt często:	Biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Niezbyt często:	Świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	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
	Niezbyt często:	Ostra niewydolność nerek, krwiomocz, białkomocz
	Rzadko:	Nabyty zespół Fanconiego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	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
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 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 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 należy 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 konieczność przeprowadzenia dializ (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 Zoledronic acid Accord (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy i stwierdzono u nich objawy 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 5 mg kwasu zoledronowego 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 5 mg kwasu zoledronowego i placebo. Dysproporcji obserwowanej w tym badaniu nie stwierdzano w innych badaniach z kwasem zoledronowym, także w badaniach z kwasem zoledronowym 4 mg podawanym co 3-4 tygodnie pacjentom z chorobami onkologicznymi. 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, 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 podkątarsowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do grupy bisfosfonianów).

Działania niepożądane leku związane z hipokalcemią

Hipokalcemia jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem kwasu zoledronowego w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd przypadków zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu dostarczył wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem kwasem zoledronowym, zgłaszanymi zdarzeniami hipokalcemii a wtórnym rozwojem zaburzeń rytmu 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 bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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 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 zahamowania 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 przeciwagiogenne i działanie przeciwbólowe;
- *in vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostaticzne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostaticznego 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 zgłaszali mniejsze nasilenie bólu w porównaniu z otrzymującymi placebo. Różnica ta była istotna statystycznie w 3, 9, 21 i 24 miesiącu. U mniejszej liczby pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg wystąpiły patologiczne złamania. Skuteczność leczenia była mniejsza u pacjentów z uszkodzeniami blastycznymi. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 3.

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 4.

Tabela 3: Wyniki skuteczności (pacjenci z rakiem gruczołu krokowego leczeni hormonalnie)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Napromienianie 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 powikłania w czasie badania

NR – nie osiągnięto

NA – nie dotyczy

Tabela 4: Wyniki skuteczności (guzy lite inne niż rak sutka lub gruczołu krokowego)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Napromienianie kości	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
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 kręgow i inne

** Obejmuje wszystkie powikłania kostne, ich całkowitą ilość jak również czas do wystąpienia każdego powikłania 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>Napromienianie 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

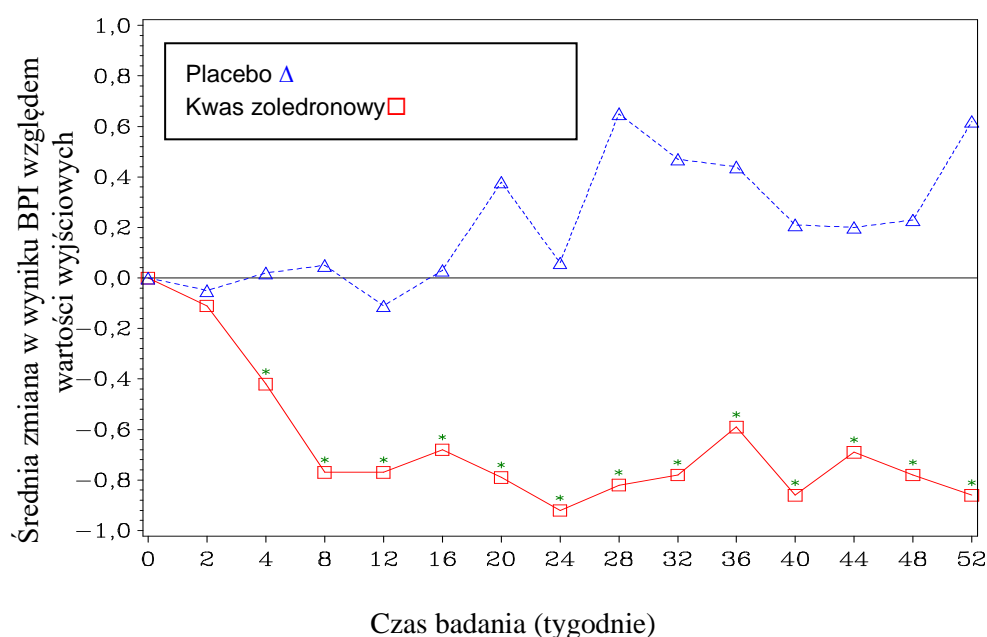
NA – nie dotyczy

Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w podwójnie 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 (SRE), 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/ pacjento-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 porównaniu do 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 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 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 w odniesieniu do rodzaju i ciężkości działań niepożądanych.

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 i młodzieży (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 do 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.

Pierwszorzędowym 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 ($< 1/10\ 000$)

Częstość 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 błony śluzowej 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 kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.8).

U dzieci i młodzieży 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 zmniejszyła się po podaniu kolejnych wlewów.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z zastosowaniem produktu referencyjnego 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 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 kwasu zoledronowego w osoczu po wielokrotnym podaniu co 28 dni. Kwas zoledronowy nie jest metabolizowany i wydalana 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 wydalano 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 ostra

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

Toksyczność długo- i krótkookresowa

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 niepowodujących działań niepożądanych (ang. No adverse event level - NOAEL) po podaniu jednorazowym (1,6 mg/kg mc.) i po podaniu wielokrotnym, w czasie do jednego miesiąca (0,06–0,6 mg/kg mc./dobę), nie wskazywały na działanie na nerki po dawkach równych lub większych niż największa proponowana dawka terapeutyczna 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 teratogenne 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
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z żadnymi roztworami zawierającymi wapń i nie może mieszać lub podawać go dożylnie z żadnymi innymi produktami leczniczymi przez tę samą linię infuzyjną.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte opakowanie: 30 miesięcy.

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.

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

Produkt leczniczy Zoledronic acid Accord, 4 mg/ 100 mL, roztwór do infuzji pakowany jest w opakowania zawierające 1, 4 lub 10 plastikowych worków.

100 mL roztworu w przezroczystym, bezbarwnym, plastikowym polifenolowym worku z dwoma portami z PP, zamkniętymi elastomerowymi gumowymi korkami, uszczelnionymi wieczkami z PP, umieszczonym w worku ochronnym (HDPE/LLDPE/PP).

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 Zoledronic acid Accord, w tym wskazówki dotyczące przygotowania zmniejszonych dawek korzystając z gotowych do użytku worków, 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 Zoledronic acid Accord 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24822

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.03.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.05.2023

