

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (w postaci jednowodnej)

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓLNE 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.

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

Leczenie TIH

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

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

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

Rozpoczynając terapię 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.

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 wprowadzeniu kwasu zoledronowego, 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 koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, rozcieńczony w 100 ml (patrz punkt 6.6) należy podawać w pojedynczej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 15 minut.

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

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zoledronic acid Accord

Pobrać odpowiednią objętość koncentratu, zgodnie z następującym dawkowaniem:

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

Instrukcja dotycząca rozcieńczania kwasu zoledronowego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Pobraną ilość koncentratu należy następnie rozcieńczyć w 100 ml jałowego roztworu 0,9% m/v NaCl lub w 5% m/v roztworze glukozy. Dawkę leku należy podać w jednorazowej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 15 minut.

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

Należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjentów przed i po podaniu kwasu zoledronowego.

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

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

Niewydolność nerek

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

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

Istnieją doniesienia o pogorszeniu czynności nerek po zastosowaniu 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. Pogorszenie czynności nerek jest rzadsze, chociaż możliwe po podaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w czasie 15 minut. Donoszono o pogorszeniu funkcji nerek do niewydolności nerek i konieczności przeprowadzenia dializ u pacjentów po dawce początkowej lub pojedynczej 4 mg kwasu zoledronowego. Także, chociaż rzadziej, u niektórych pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy długotrwale w zalecanych dawkach, w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, może wystąpić zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Przed podaniem każdej kolejnej dawki kwasu zoledronowego 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, kwas zoledronowy należy odstawić. Terapię powinno się wznowić jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy powróci do wartości wyjściowych z 10% odchyleniem. Leczenie kwasem zoledronowym 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 kwasu zoledronowego 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 innymi rodzajami nowotworów (patrz punkt 5.1).

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

odpowiedniego zachowawczego leczenia stomatologicznego oraz indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

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

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

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

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 kości udowej, zgłaszane głównie u dorosłych pacjentów z rakiem leczonych kwasem zoledronowym.

Ból mięśniowo-szkieletowy

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazało ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. 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 powtórny rozpoczęciu leczenia kwasem zoledronowym lub innym bisfosfonianem.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub

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

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

Hipokalcemia

U pacjentów leczonych 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 produktu leczniczego Zoledronic acid Accord z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipokalcemię, ponieważ mogą one mieć synergiczne działanie skutkujące ciężką hipokalcemią (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Accord należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i skorygować istniejącą hipokalcemię. Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią suplementację wapniem i witaminą D.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Accord zawiera sód.

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, co oznacza, że jest praktycznie „wolny od sodu”. 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.

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 pętlowymi lekami moczopędnymi, ponieważ łącznie mogą one wywoływać efekt addycyjny, w wyniku czego mniejsze stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się przez okres dłuższy niż wymagany (patrz punkt 4.4).

Wskazana jest ostrożność w czasie równoczesnego stosowania kwasu zoledronowego z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi produktami leczniczymi. Podczas leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Accord 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 z lekami antyangiogennymi, ponieważ obserwowano zwiększenie częstości występowania martwicy kości szczęki u pacjentów leczonych jednocześnie tymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany do mleka. Kwas zoledronowy 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 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 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 tężyczka (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, niedociśnienie, migotanie przedsionków, niedociśnienie 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 jamy ustnej, suchość w jamie 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 występowania zaburzeń czynności nerek (działań niepożądanych) podejrzewanych o związek z kwasem zoledronowym była następująca: szpiczak mnogi (3,2%), rak prostaty (3,1%), rak piersi (4,3%), płuc i inne nowotwory lite (3,2%). Do czynników mogących zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należy odwodnienie, współistniejące zaburzenia czynności nerek, wielokrotne cykle leczenia 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 lub do dializowania (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

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

Migotanie przedsionków

W jednym randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym badaniu trwającym 3 lata oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego w dawce 5 mg podawanego raz na rok i porównywano go z placebo w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej (PMO). Całkowita częstość występowania migotania przedsionków wyniosła 2,5% (96 spośród 3 862) i 1,9% (75 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy i placebo. Częstość ciężkich

działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków wyniosła 1,3% (51 spośród 3 862) i 0,6% (22 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy i placebo. Dysproporcji obserwowanej w tym badaniu nie stwierdzano w innych badaniach z kwasem zoledronowym, także w badaniach z kwasem zoledronowym 4 mg podawanym 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, a reakcję tę określa się również terminem objawy „grypopodobne” lub objawy „po podaniu dawki”.

Nietypowe złamania kości udowej

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

Działania niepożądane leku związane z hipokalcemią

Hipokalcemia jest ważnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem kwasu zoledronowego w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd przypadków zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu dostarczył wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem kwasem zoledronowym, zgłaszanymi zdarzeniami hipokalcemii a wtórnym rozwojem arytmii serca. Ponadto, zebrano dowody na istnienie związku między hipokalcemią a wtórnymi zdarzeniami neurologicznymi zgłaszanymi w tych przypadkach, w tym drgawkami, niedoczulicą i ciężką (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 zaburzenia aktywności osteoklastów

pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej.

Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości:

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

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

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

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

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

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

NR – nie osiągnięto

NA – nie dotyczy

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

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Napromienianie kości	
	kwask zoledronowy 4 mg	Placebo	kwask zoledronowy 4 mg	Placebo	kwask 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 przypadku w czasie badania

NR – nie osiągnięto

NA – nie dotyczy

W trzecim randomizowanym badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównywano kwas zoledronowy w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg co 3 do 4 tygodni u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub rakiem sutka, u których wystąpiło co najmniej jedno uszkodzenie kości. Wyniki wskazują, że kwas zoledronowy w dawce 4 mg wykazywał skuteczność porównywalną z pamidronianem (Pam) w dawce 90 mg w zapobieganiu SRE. Analiza przypadków wielokrotnych wykazała 16% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w dawce 4 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących pamidronian. Wyniki skuteczności przedstawiono w Tabeli 4.

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

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Napromienianie kości	
	kwask zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwask zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwask 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

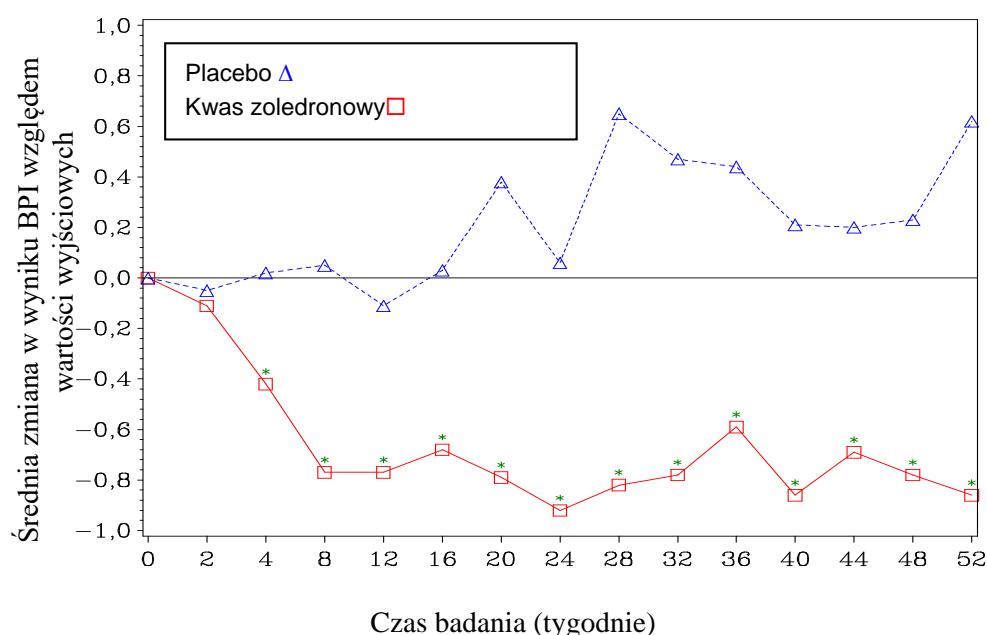
NA – nie dotyczy

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

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

W grupie kwasu zoledronowego obserwowano statystycznie istotną poprawę nasilenia bólu (ocenanego 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 5: Odsetek całkowitych odpowiedzi uzyskanych w poszczególnych dniach leczenia, w połączonych badaniach dotyczących TIH

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

Mediana czasu potrzebnego do uzyskania prawidłowego stężenia wapnia w surowicy (normokalcemii) wynosiła 4 dni. Mediana czasu do ponownego zwiększenia stężenia wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami ($\geq 2,9$ mmol/l) wynosiła 30–40 dni w grupie pacjentów leczonych kwasem zoledronowym i 17 dni w grupie otrzymującej pamidronian w dawce 90 mg (wartości p: 0,001 dla dawki 4 mg i 0,007 dla dawki 8 mg kwasu zoledronowego). Nie było statystycznie istotnej różnicy między dwoma dawkami kwasu zoledronowego.

W badaniach klinicznych, kwas zoledronowy w dawce 8 mg podano ponownie 69 pacjentom, u których doszło do ponownego zwiększenia stężenia wapnia lub którzy byli niewrażliwi na początkowe leczenie (kwas zoledronowy w dawce 4 mg, 8 mg lub pamidronian w dawce 90 mg). Wskaźnik odpowiedzi u tych pacjentów wynosił ok. 52%. Wyżej wymienieni pacjenci otrzymywali przy ponownym podaniu kwasu zoledronowego tylko dawkę 8 mg, dlatego brak jest danych pozwalających na dokonanie porównania z dawką 4 mg.

W badaniach klinicznych wykonanych u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH) ogólny profil bezpieczeństwa (rodzaj i ciężkość działań niepożądanych) wśród wszystkich trzech leczonych grup (kwas zoledronowy w dawce 4 mg i 8 mg oraz pamidronian w dawce 90 mg) był podobny.

Dzieci i młodzież

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

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci 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 4-9 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.

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 przedstawione w Tabeli 6 pogrupowano według częstości występowania.

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

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

¹ Działania niepożądane występujące z częstością $< 5\%$ oceniono pod względem medycznym i wykazano, że te przypadki są zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa 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 zmniejszała 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 międzypersonalna 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 po podaniu jednorazowym

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

Toksyczność długo- i krótkookresowa po podaniu wielokrotnym

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

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

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Kwas zoledronowy podawany podskórnie szczurom w dawkach $\geq 0,2$ mg/kg, wykazywał działanie teratogenne. Chociaż nie obserwowano działania teratogenne lub toksyczne 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 (E 421)
Sodu cytrynian
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Chemiczna i fizyczna stabilność przed użyciem została wykazana dla okresu 36 godzin w temperaturze 2°–8°C.

Po rozcieńczeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy natychmiast zużyć. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczanie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowa fiolka o poj. 5 ml, wykonana z przezroczystego cykloolefinowego kopolimeru z korkiem z kauczuku chlorobutyloвого i z aluminiową zatyczką z elementem typu flip-off.

Opakowania zawierające 1, 4 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem 5 ml koncentratu z jednej fiołki lub objętość koncentratu pobrana zgodnie z koniecznością należy następnie rozcieńczyć w 100 ml roztworu nie zawierającego jonów wapnia (0,9% m/v roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% m/v roztwór glukozy).

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

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

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

Zaleca się pracownikom służby zdrowia nie wrzucanie niewykorzystanych resztek produktu leczniczego 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 S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

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

EU/1/13/834/001

EU/1/13/834/002

EU/1/13/834/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.01.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2018 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polska

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Zoledronic acid Accord 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Acidum zoledronicum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (w postaci jednowodnej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka

4 fiolki

10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

Zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO**

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/834/001-1 fiołka
EU/1/13/834/002-4 fiołki
EU/1/13/834/003-10 fiołek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OZNAKOWANIE FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

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

Acidum zoledronicum

Wyłącznie do podania dożylnego po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zoledronic acid Accord 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji *Acidum zoledronicum*

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

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

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek Zoledronic acid Accord i w jakim celu się go stosuje

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

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zoledronic acid Accord

Należy stosować się do wszystkich zaleceń lekarza.

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

Nie należy stosować leku Zoledronic acid Accord:

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zoledronic acid Accord, należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta występują lub występowały **dolegliwości nerek**;
- jeśli u pacjenta występuje lub występował **ból, obrzęk lub zdrętwienie** szczęki, uczucie ciężkości szczęki lub ruszania się zębów. Lekarz może zalecić pacjentowi zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zoledronic acid Accord.
- jeśli pacjent jest w trakcie **leczenia stomatologicznego** albo zamierza poddać się zabiegowi

- chirurgii szczękowej; należy wówczas poinformować stomatologa o przyjmowaniu leku Zoledronic Acid Accordi poinformować lekarza prowadzącego o leczeniu stomatologicznym.

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

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

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

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

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zoledronic acid Accord u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i Zoledronic acid Accord

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

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Leku Zoledronic acid Accord nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Zoledronic acid Accord zawiera sód

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, co oznacza, że jest praktycznie „wolny od sodu“. Jeśli lekarz użyje do rozcieńczenia leku Zoledronic acid Accord soli kuchennej, otrzymana dawka sodu będzie większa.

3. Jak stosować lek Zoledronic acid Accord

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

W jakiej dawce stosuje się lek Zoledronic acid Accord

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

Jak często stosuje się lek Zoledronic acid Accord

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

Jak stosuje się lek Zoledronic acid Accord

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

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zoledronic acid Accord

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

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Należy jak najszybciej poinformować lekarza o następujących działaniach niepożądanych:

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

- małe stężenie fosforanów we krwi.

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

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

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

- reakcje nadwrażliwości;

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

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

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

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

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Zoledronic acid Accord

Lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarca są poinformowani o tym, jak przechowywać lek Zoledronic acid Accord (patrz punkt 6).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zoledronic acid Accord

- Substancją czynną jest kwas zoledronowy. Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (w postaci jednowodnej).
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Zoledronic acid Accord i co zawiera opakowanie

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

Każde opakowanie zawiera fiolkę z koncentratem. Lek Zoledronic acid Accord jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1, 4 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polska

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego:

Przygotowanie i podanie leku Zoledronic acid Accord

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

Nie należy mieszać koncentratu Zoledronic acid Accord z roztworami zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, np. roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu.

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek preparatu Zoledronic acid Accord:

Pobrać odpowiednią objętość płynnego koncentratu, jak następuje:

- 4,4 ml dla dawki 3,5 mg
 - 4,1 ml dla dawki 3,3 mg
 - 3,8 ml dla dawki 3,0 mg.
- Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie nieużyte resztki roztworu należy wyrzucić. Należy używać wyłącznie klarownych roztworów bez wytrąconych cząstek i przebarwień. Podczas przygotowania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki.
 - Chemiczna i fizyczna stabilność przed użyciem została wykazana dla okresu 36 godzin w temperaturze 2°C–8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być podany natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi podmiot prowadzący leczenie, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C. Następnie, przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.
 - Roztwór kwasu zoledronowego podaje się w 15-minutowej infuzji dożylną przez oddzielną linię infuzyjną. Stan nawodnienia pacjenta należy ocenić przed każdym podaniem leku Zoledronic acid Accord, aby zapewnić odpowiednie nawodnienie.
 - W badaniach nie stwierdzono niezgodności leku Zoledronic acid Accord z różnego rodzaju zestawami stosowanymi do infuzji, wykonanymi z polichlorku winylu, polietylenu i polipropylenu.
 - Ponieważ brak jest danych odnośnie zgodności leku Zoledronic acid Accord z innymi stosowanymi dożylnie lekami, nie wolno łączyć go z innymi preparatami. Roztwór leku Zoledronic acid Accord powinien być podawany zawsze w oddzielnym zestawie do infuzji.

Przechowywanie leku Zoledronic acid Accord

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