

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z 5 ml koncentratu zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zoledronic Acid Hospira musi być przepisywany i podawany pacjentom wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów. Pacjenci, którym podano kwas zoledronowy 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.

Podjęmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym należy uwzględnić, że początek działania terapeutycznego 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 $3,0$ mmol/l) to jednorazowa dawka 4 mg kwasu zoledronowego.

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

Zastosowanie kwasu zoledronowego 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 wynosiło > 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 < 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 wynosiło > 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•hr/l) (CLcr= 75 ml/min).

Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u pacjentów z klirensiem kreatyniny 75 ml/min.

Po rozpoczęciu leczenia przed podaniem każdej następnej dawki kwasu zoledronowego 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 nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zoledronic Acid Hospira koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, następnie rozcieńczony w 100 ml (patrz punkt 6.6), należy podawać w pojedynczej infuzji dożylniej trwającej przynajmniej 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 Hospira

Pobrać odpowiednią objętość odtworzonego roztworu (4 mg/5 ml), zgodnie z ustalonym dawkowaniem:

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

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Pobrany koncentrat należy rozcieńczyć w 100 ml jałowego roztworu 0,9% m/v chlorku sodu (patrz punkt 4.4) lub w 5% roztworze glukozy. Dawkę produktu należy podać w jednorazowej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 15 minut.

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

Należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjentów przed i po podaniu produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentów należy zbadać przed podaniem 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.

Dostępne są inne produkty zawierające kwas zoledronowy jako substancję czynną w zarejestrowanych wskazaniach leczenia osteoporozy i choroby Pageta kości. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic Acid Hospira nie powinni jednocześnie otrzymywać tych produktów lub jakichkolwiek innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

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

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

Istnieją doniesienia o pogorszeniu czynności nerek po zastosowaniu 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 nadal może ono wystąpić 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 umiarkowanymi 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 kości

Martwica kości szczęki

Występowanie martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zoledronic Acid Hospira zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych. Dane z zakresu po wprowadzeniu 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.

Oceniając ryzyko wystąpienia ONJ u danego pacjenta, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki ryzyka:

- powinowactwo bisfosfonianu (większe ryzyko w przypadku substancji o dużym powinowactwie), drogę podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) i łączną dawkę bifosfonianu,
- nowotwór, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia), palenie tytoniu,
- leczenie skojarzone: chemioterapia, inhibitory angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapia głowy i szyi, stosowanie kortykosteroidów,
- stwierdzone w wywiadzie choroby zębów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroby okołozębia, inwazyjne procedury 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

sluchowego zewnetrznego nalezy rozwazyć u pacjentów przyjmujacych bisfosfoniany, u których wystepuja objawy zwiazane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

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

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

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

Hipokalcemia

U pacjentów leczonych kwasem zoledronowym zgłaszano występowanie hipokalcemii. Zgłaszano występowanie arytmii serca i neurologicznych zdarzeń niepożądanych (w tym drgawek, drętwienia i tężyczki) wtórnie do przypadków ciężkiej hipokalcemii. Zgłaszano przypadki ciężkiej hipokalcemii wymagającej 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.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawkowania. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy może być rozcieńczany roztworami zawierającymi sól (patrz punkt 4.2) i należy to rozpatrywać w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi.

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 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 produkt leczniczy Zoledronic Acid Hospira jest podawany z lekami antyangiogennymi, ponieważ obserwowano zwiększenie częstości występowania martwicy kości szczęki u pacjentów leczonych jednocześnie tymi produktami leczniczymi.

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 kwas zoledronowy 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
	Często:	Niedokrwistość
	Niezbyt często:	Trombocytopenia, leukopenia
	Rzadko:	Pancytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
	Niezbyt często:	Reakcja nadwrażliwości
	Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
	Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
	Rzadko:	Splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
	Często:	Ból głowy
	Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zmniejszenie czucia, 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 tętnicze, niedociśnienie tętnicze, 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:	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Często:	Nudności, wymioty, brak łaknienia
	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, krwimocz, 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	Osłabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból,

	często:	podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie), bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka
	Rzadko:	Zapalenie stawów i obrzęk stawów, jako objaw reakcji ostrej fazy.
<i>Badania diagnostyczne</i>		
	Bardzo często:	Hipofosfatemia
	Często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia
	Niezbyt często:	Hipomagnezemia, hipokaliemia
	Rzadko:	Hiperkaliemia, hipernatremia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie kwasu zoledronowego było związane ze zgłoszeniami zaburzeń czynności nerek. W zbiorczej analizie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pochodzących z badań dotyczących stosowania 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 pomiędzy leczeniem kwasem zoledronowym, zgłaszanymi zdarzeniami hipokalcemii a wtórnym rozwojem arytmii serca. Ponadto, zebrano dowody na istnienie związku pomiędzy hipokalcemią a wtórnymi zdarzeniami neurologicznymi zgłaszanymi w tych przypadkach, w tym drgawkami, niedoczulicą i tężyczką (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z ostrym przedawkowaniem 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: Produkty lecznicze 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, hamowanie angiogenezy 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.

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Radioterapia kości	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procent pacjentów z SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Wartość p	0,028		0,052		0,119	
Mediana czasu do 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 gruczołu krokowego)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Radioterapia kości	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procent pacjentów z SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Wartość p	0,039		0,064		0,173	
Mediana czasu do 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*		Radioterapia kości	
	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg	kwas zoledronowy 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procent pacjentów z SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Wartość p	0,198		0,653		0,037	
Mediana czasu do 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	16	-	NA	NA	NA	NA
Wartość p	0,030		NA		NA	

* Obejmuje złamania kręgow i inne

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

NR Nie osiągnięto

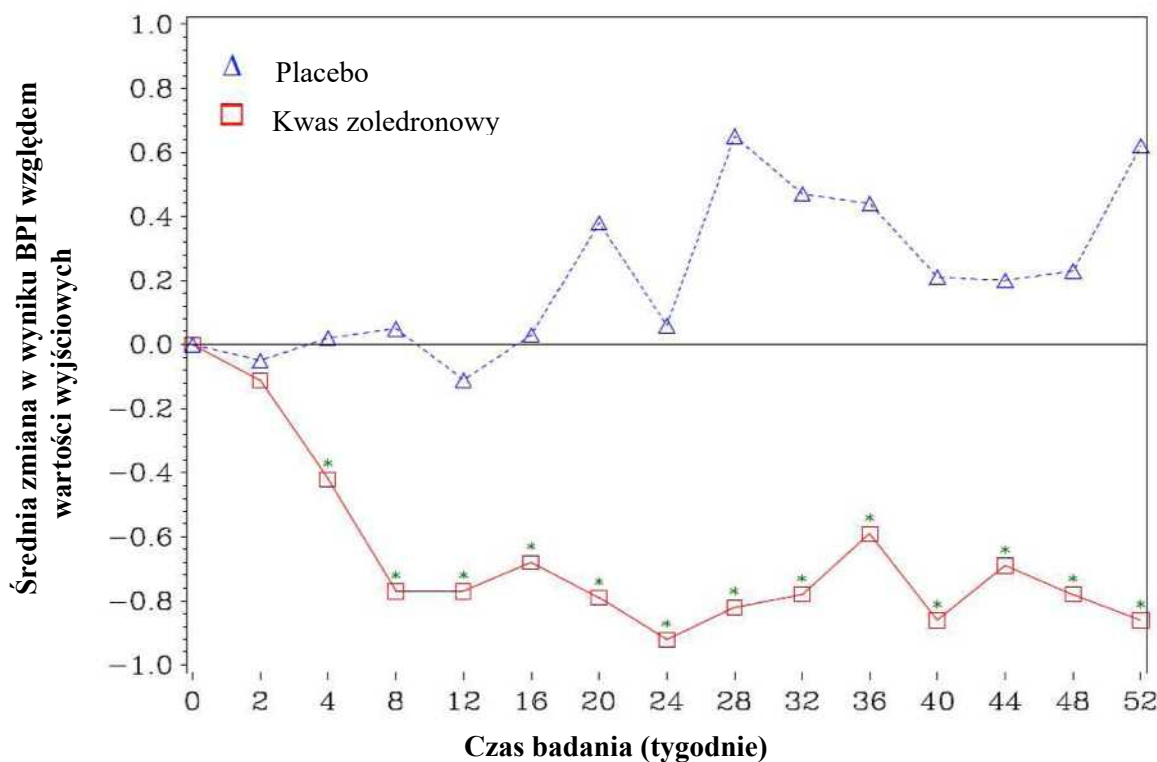
NA Nie dotyczy

Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 228 pacjentek z udokumentowanymi przerzutami raka piersi do kości, w celu oceny wpływu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg na wskaźnik częstości występowania powikłań kostnych, 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 w 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 hiperkalcemii wywołaną chorobą nowotworową (TIH), stwierdzono, że dawki skuteczne mieściły się w przybliżeniu w zakresie 1,2 do 2,5 mg.

W celu porównania skuteczności kwasu zoledronowego w dawce 4 mg z pamidronianem w dawce 90 mg, połączono, poddając zaplanowanej analizie wyniki dwóch, podstawowych, wielośrodkowych badań u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH). Skorygowane względem albumin stężenie wapnia w surowicy powracało szybciej do wartości prawidłowych w 4. dniu leczenia

kwasem zoledronowym w dawce 8 mg i w 7. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawkach 4 mg i 8 mg. Obserwowano następujący odsetek odpowiedzi:

Tabela 5: Odsetek całkowitych odpowiedzi uzyskanych w poszczególnych dniach leczenia, w połączonych badaniach dotyczących TIH			
	Dzień 4.	Dzień 7.	Dzień 10.
Kwas zoledronowy 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Kwas zoledronowy 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronian 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*wartości p - porównanie z pamidronianem			

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci (w wieku od 1 do 17 lat) z ciężką wrodzoną łamliwością kości (typu I, III i IV) porównano z działaniem pamidronianu po podaniu dożylnym w jednym międzynarodowym, wielośrodkowym, 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. Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 6: Działania niepożądane zaobserwowane u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości		
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
	Często:	Ból głowy
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 stosowania kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.8).

U dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości kwas zoledronowy wydaje się wiązać z wyraźniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji ostrej fazy, hipokalcemii i niewyjaśnionej tachykardii, w porównaniu do pamidronianu, ale ta różnica zmniejszyła się po podaniu kolejnych wlewów.

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań 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 dni, 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 wydalany 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 międzysobnicza 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 wykazuje 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 dożylne psom w dawce 0,005 mg/kg mc. co 2-3 dni, w okresie czasu do 52 tygodni, było również dobrze tolerowane.

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

W badaniach długookresowych, z wielokrotnym podawaniem pozajelitowym u zwierząt, margines bezpieczeństwa w odniesieniu do wpływu na nerki był wąski. Jednakże skumulowane wyniki badania największych dawek nie powodujących działań niepożądanych (ang. No adverse event level - NOAEL) po podaniu jednorazowym (1,6 mg/kg mc.) i po podaniu wielokrotnym, w czasie do jednego miesiąca (0,06-0,6 mg/kg mc./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 toksycznego na płód u królików, jednak stwierdzano toksyczne działanie u matek. U szczurów, po podaniu najniższej badanej dawki (0,01 mg/kg mc.) obserwowano dystocję.

Mutagenność i rakotwórczość

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu cytrynian
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W celu uniknięcia potencjalnych niezgodności, produkt leczniczy Zoledronic Acid Hospira należy rozcieńczyć roztworem do wstrzykiwań 0,9% m/v chlorku sodu lub 5% m/v roztworem glukozy.

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

6.3 Okres ważności

3 lata

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6 ml bezbarwna fiolka szklana typu I lub 5 ml z plastyku, z korkiem z gumy halobutyłowej popokrytej fluoropolimerem, i aluminiowym kapslem z usuwalnym fragmentem.

Wielkość opakowania

Opakowanie produktu Zoledronic Acid Hospira zawiera 1 fiolkę.

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące postępowania z produktem leczniczym Zoledronic Acid Hospira, 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 Hospira do kanalizacji.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/800/001

EU/1/12/800/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.11.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.08.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna butelka 100 ml zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Jeden mililitr roztworu zawiera 0,04 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml zawiera 360 mg sodu na jednostkę dawkowania.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zoledronic Acid Hospira musi być przepisywany i podawany pacjentom wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów. Pacjenci, którym podano kwas zoledronowy 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 terapeutycznego 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 $3,0$ mmol/l) to jednorazowa dawka 4 mg kwasu zoledronowego.

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

Zastosowanie kwasu zoledronowego 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 wynosiło > 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 < 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 wynosiło > 265 $\mu\text{mol/l}$ lub $3,0$ mg/dl.

U pacjentów z prawidłową funkcją nerek (wartość CLcr > 60 ml/ml), kwas zoledronowy 4 mg/100 ml roztwór do infuzji można podawać bezpośrednio bez żadnego przygotowywania produktu leczniczego.

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

Klirens kreatyniny przed leczeniem (ml/min)	Zalecana dawka Zoledronic Acid Hospira
> 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•hr/l) (CLcr= 75 ml/min). Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u pacjentów z klirensiem kreatyniny 75 ml/min.

Po rozpoczęciu leczenia przed podaniem każdej następnej dawki produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira 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 μmol/l), wzrost o 1,0 mg/dl lub 88 μmol/l.

W badaniach klinicznych wznawiano podawanie kwasu zoledronowego tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej \pm 10% (patrz punkt 4.4). Leczenie produktem leczniczym Zoledronic Acid Hospira 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 nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie dożyłne.

Produkt leczniczy Zoledronic Acid Hospira, roztwór do infuzji należy podawać w pojedynczej infuzji dożyłnej trwającej przynajmniej 15 minut. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek definiowaną jako CLcr > 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 CLcr \leq 60 ml/min należy posłużyć się danymi z Tabeli 1 poniżej. Należy odlać z butelki wskazaną objętość roztworu Zoledronic Acid Hospira.

Tabela 1: Przygotowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

Wyjściowy klirens kreatyniny (ml/min)	Odlać następującą objętość produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira 4 mg/ml roztwór do infuzji (ml)	Dawka po dostosowaniu (mg kwasu zoledronowego w 100 ml)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira 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 Hospira.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentów należy zbadać przed podaniem 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.

Dostępne są inne produkty zawierające kwas zoledronowy jako substancję czynną w zarejestrowanych wskazaniach leczenia osteoporozy i choroby Pageta kości. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic Acid Hospira nie powinni jednocześnie otrzymywać kwasu zoledronowego lub jakichkolwiek innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

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

Podjęwszy 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. Ryzyko pogorszenia czynności nerek jest mniejsze, chociaż nadal może ono wystąpić 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 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 kości

Martwica kości szczęki

Występowanie martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*) u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych. Dane z zakresu po wprowadzeniu 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.

Oceniając ryzyko wystąpienia ONJ u danego pacjenta należy wziąć pod uwagę następujące czynniki ryzyka:

- powinowactwo bisfosfonianu (większe ryzyko w przypadku substancji o silnym powinowactwie), drogę podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) i łączną dawkę bisfosfonianu,
- nowotwór, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia), palenie tytoniu,
- leczenie skojarzone: chemioterapia, inhibitory angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapia głowy i szyi, stosowanie kortykosteroidów,
- stwierdzone w wywiadzie choroby zębów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroby okołozębia, inwazyjne procedury 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 kości udowej, zgłaszane głównie u dorosłych pacjentów z rakiem leczonych produktem leczniczym Zoledronic Acid Hospira.

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 ustępują 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. Zgłaszano występowanie arytmii serca i neurologicznych zdarzeń niepożądanych (w tym drgawek, drętwienia i tężyzki) wtórnie do przypadków ciężkiej hipokalcemii. Zgłaszano przypadki ciężkiej hipokalcemii wymagającej 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.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 360 mg sodu na jednostkę dawkowania, co odpowiada 18% maksymalnej zalecanej przez WHO 2 g dobowej dawki (RDI, ang. *recommended daily intake*) sodu u osób dorosłych.

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 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 produkt leczniczy Zoledronic Acid Hospira jest podawany z lekami antyangiogennymi, ponieważ obserwowano zwiększenie częstości występowania martwicy kości szczęki u pacjentów leczonych jednocześnie tymi produktami leczniczymi.

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 kwas zoledronowy 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 2.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 2

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

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
	Często:	Niedokrwistość
	Niezbyt często:	Trombocytopenia, leukopenia
	Rzadko:	Pancytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>		
	Niezbyt często:	Reakcja nadwrażliwości
	Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
	Niezbyt często:	Niepokój, zaburzenia snu
	Rzadko:	Splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		
	Często:	Ból głowy
	Niezbyt często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zmniejszenie czucia, 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 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:	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Często:	Nudności, wymioty, brak łaknienia
	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, krwimocz, 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 dotyczących stosowania 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 w dawce 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 podkątarsowe 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 pomiędzy leczeniem kwasem zoledronowym, zgłaszanymi zdarzeniami hipokalcemii a wtórnym rozwojem arytmii serca. Ponadto, zebrano dowody na istnienie związku pomiędzy 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: Produkty lecznicze 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, hamowanie angiogenezy i działanie przeciwbólowe;

- *In vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne.

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

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

W drugim badaniu obejmującym guzy 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)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Radioterapia kości	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procent pacjentów z SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Wartość p	0,028		0,052		0,119	
Mediana czasu do 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 4: Wyniki skuteczności (guzy lite inne niż rak sutka lub gruczołu krokowego)

	Wszystkie SRE (+TIH)		Złamania*		Radioterapia kości	
	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo	kwas zoledronowy 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250

Procent pacjentów z SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Wartość p	0,039		0,064		0,173	
Mediana czasu do 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 5.

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

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

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

NR Nie osiągnięto

NA Nie dotyczy

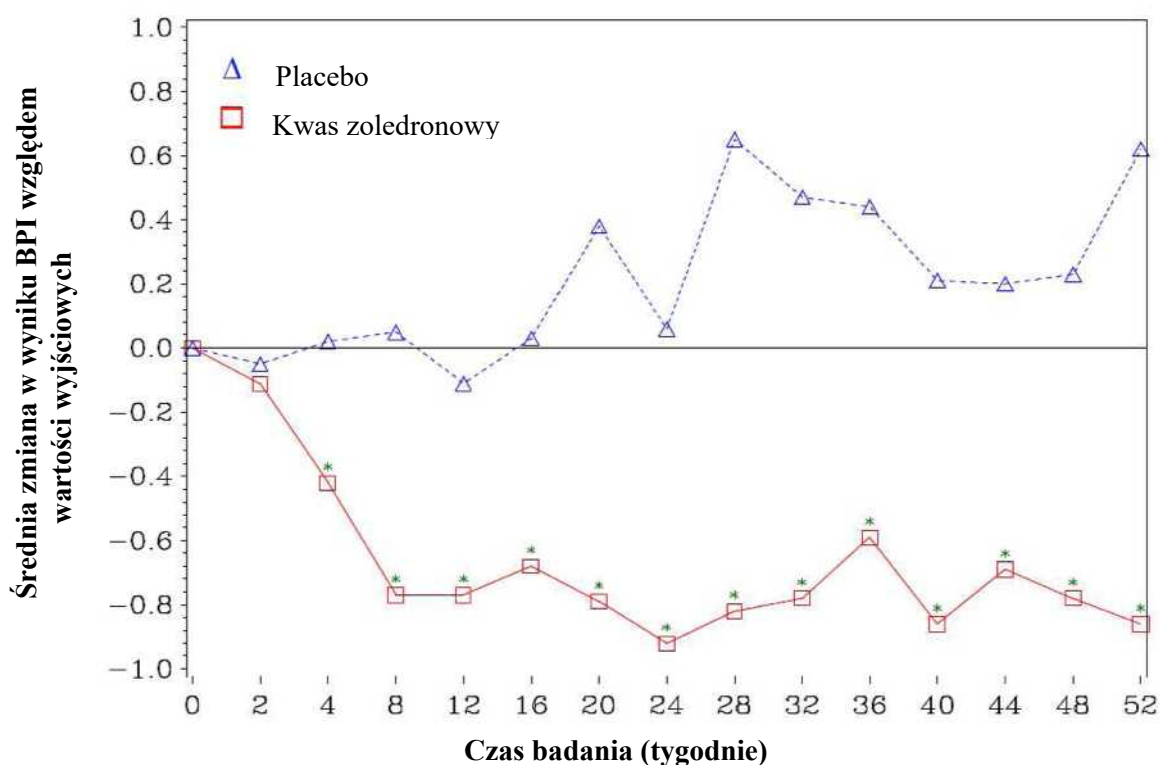
Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w podwójnie ślepym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 228 pacjentek z udokumentowanymi przerzutami raka piersi do kości, w celu oceny wpływu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg na wskaźnik częstości występowania powikłań kostnych, obliczanych jako całkowita liczba powikłań kostnych (z wyjątkiem hiperkalcemii oraz po uwzględnieniu wcześniejszych złamań) podzielona przez całkowity okres

ryzyka. Pacjentki otrzymywały kwas zoledronowy w dawce 4 mg lub placebo co cztery tygodnie przez jeden rok. Dokonano równomiernego przydziału pacjentek do grupy kwasu zoledronowego lub do grupy placebo.

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

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

Rycina 1. Średnie zmiany w wyniku punktowym w skali BPI względem wartości wyjściowych. Statystycznie istotne różnice zaznaczono (* $p<0,05$) dla porównania między grupami terapii (4 mg kwasu zoledronowego w 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 30-40 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

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

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci (w wieku od 1 do 17 lat) z ciężką wrodzoną łamliwością kości (typu I, III i IV) porównano z działaniem pamidronianu po podaniu dożylnym w jednym międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem odpowiednio 74 i 76 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych. Okres leczenia w tym badaniu wynosił 12 miesięcy i był poprzedzony 4-9 tygodniowym okresem kwalifikacji, podczas którego dzieci przyjmowały witaminę D i wapń pierwiastkowy przez co najmniej 2 tygodnie. W badaniu klinicznym dzieciom w wieku od 1 do < 3 lat podawano 0,025 mg kwasu zoledronowego na kg mc. (maksymalnie do 0,35 mg na pojedynczą dawkę), co 3 miesiące. Pacjenci w wieku od 3 do 17 lat otrzymywali 0,05 mg kwasu zoledronowego na kg mc. (maksymalnie do 0,83 mg na pojedynczą dawkę), co 3 miesiące. Fazę rozszerzoną badania przeprowadzono w celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa ogólnego i bezpieczeństwa dla nerek po podaniu kwasu zoledronowego raz w roku lub dwa razy w roku przez dalsze 12 miesięcy dzieciom, które ukończyły 12-miesięczne leczenie kwasem zoledronowym lub pamidronianem w badaniu głównym.

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 7 pogrupowano według częstości występowania. Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zaburzenia układu nerwowego		
	Często:	Ból głowy
Zaburzenia serca		
	Często:	Tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Często:	Nieżyt nosa i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Bardzo często:	Wymioty, nudności
	Często:	Ból brzucha
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	Często:	Bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni
	Często:	Ból głowy
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 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 uchyła obowiązek dołączania wyników badań 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 międzysobnicza 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 wykazuje 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

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
Sodu cytrynian
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta butelka: 2 lata

Po pierwszym otwarciu: 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 2°C -8°C. Następnie, przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml roztworu w butelce z polipropylenu z zdejmowalnym elementem zabezpieczonym kapslem, w opakowaniu z poliestru/polipropylenu.

Wielkość opakowania

Opakowanie produktu Zoledronic Acid Hospira zawiera 1 butelkę.

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

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 Hospira do kanalizacji.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/800/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.11.2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.08.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka zawierająca 100 ml roztworu zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg bezwodnego kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie choroby Pageta kości u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed podaniem produktu Zoledronic Acid Hospira pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Podczas leczenia produktem Zoledronic Acid Hospira zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D.

W przypadku choroby Pageta, kwas zoledronowy powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy, którzy posiadają doświadczenie w leczeniu choroby Pageta kości. Zalecana dawka to pojedyncza infuzja dożylna, zawierająca 5 mg kwasu zoledronowego. Szczególnie zaleca się, by pacjenci z chorobą Pageta przynajmniej przez pierwszych 10 dni po podaniu produktu Zoledronic Acid Hospira otrzymywali dwa razy na dobę odpowiednie preparaty uzupełniające stężenie wapnia w organizmie, zawierające co najmniej 500 mg wapnia (patrz punkt 4.4).

Ponowne leczenie choroby Pageta: Po początkowym zastosowaniu kwasu zoledronowego w chorobie Pageta obserwowano wydłużony okres remisji u pacjentów, u których wystąpiła reakcja na leczenie. Ponowne leczenie obejmuje dodatkową infuzję dożylną kwasu zoledronowego w dawce 5 mg po upływie jednego roku lub dłużej od początkowego leczenia u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby. Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących ponownego leczenia choroby Pageta (patrz punkt 5.1).

Populacje szczególne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stosowanie kwasu zoledronowego jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny

< 35 ml/min (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny \geq 35 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (\geq 65 lat)

Nie ma konieczności modyfikacji dawki, ponieważ dostępność biologiczna, dystrybucja i wydalanie leku były podobne u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodszych.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 5 lat. Aktualne dane dotyczące dzieci w wieku od 5 do 17 lat przedstawiono w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Zoledronic Acid Hospira (5 mg w 100 ml roztworu gotowego do infuzji) jest podawany przez wentylowany zestaw do powolnej infuzji, ze stałą szybkością. Czas infuzji nie powinien być krótszy niż 15 minut. Sposób podawania produktu Zoledronic Acid Hospira w infuzji, patrz punkt 6.6.

Pacjenci, którym podano produkt leczniczy Zoledronic Acid Hospira powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność nerek

Stosowanie produktu Zoledronic Acid Hospira u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 35 ml/min) jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w tej populacji.

Po podaniu kwasu zoledronowego obserwowano zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dysfunkcją czynności nerek lub innymi czynnikami ryzyka, w tym zaawansowanym wiekiem, jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, jednoczesnym stosowaniem leków moczopędnych (patrz punkt 4.5), lub odwodnieniem występującym po podaniu kwasu zoledronowego. Zaburzenia czynności nerek obserwowano u pacjentów po pojedynczym podaniu produktu. Niewydolność nerek wymagająca stosowania dializy lub zakończona zgonem występowała rzadko u pacjentów z wcześniej rozpoznanymi zaburzeniami czynności nerek lub z jednym z czynników ryzyka wymienionych powyżej.

W celu minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dotyczących nerek należy uwzględnić zastosowanie następujących środków ostrożności:

- Każdorazowo przed podaniem dawki produktu Zoledronic Acid Hospira należy obliczyć klirens kreatyniny z uwzględnieniem rzeczywistej masy ciała, stosując wzór Cockcroft-Gaulta.
- Przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi może być większe u pacjentów z wcześniej rozpoznanymi zaburzeniami czynności nerek.
- U pacjentów z grupy ryzyka należy rozważyć monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy.
- Należy zachować ostrożność stosując kwas zoledronowy razem z innymi produktami leczniczymi, które mogą wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.5).
- Przed podaniem kwasu zoledronowego pacjentowi, szczególnie w podeszłym wieku i otrzymujący leki moczopędne muszą być odpowiednio nawodnieni.
- Pojedyncza dawka kwasu zoledronowego nie powinna przekraczać 5 mg, natomiast czas trwania infuzji powinien wynosić co najmniej 15 minut (patrz punkt 4.2).

Hipokalcemia

Istniejąca wcześniej hipokalcemia musi być leczona odpowiednimi dawkami wapnia i witaminy D zanim rozpocznie się leczenie kwasem zoledronowym (patrz punkt 4.3). Inne zaburzenia przemiany mineralnej również wymagają wyrównania przed rozpoczęciem leczenia (np. zmniejszona rezerwa gruczołów przytarczyc, zaburzenia wchłaniania wapnia w jelicie). Lekarze powinni rozważyć obserwację kliniczną tych pacjentów.

Choroba Pageta kości charakteryzuje się zwiększoną przebudową kości. Ze względu na szybki początek działania kwasu zoledronowego na przebudowę kości może rozwinąć się przemijająca, czasami objawowa hipokalcemia, zwykle największa przez pierwszych 10 dni od infuzji kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia kwasem zoledronowym zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D. Ponadto, szczególnie zaleca się, by pacjenci z chorobą Pageta leczeni kwasem zoledronowym, przynajmniej przez pierwszych 10 dni od rozpoczęcia terapii, otrzymywali dwa razy na dobę odpowiednie preparaty uzupełniające stężenie wapnia w organizmie, zawierające co najmniej 500 mg wapnia (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów o objawach hipokalcemii i odpowiednio monitorować w okresie ryzyka. U pacjentów z chorobą Pageta zaleca się oznaczanie stężenia wapnia w surowicy krwi przed infuzją kwasu zoledronowego.

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, w tym kwas zoledronowy, rzadko zgłaszano ciężkie bóle kości, stawów i (lub) mięśni, które niekiedy uniemożliwiały pacjentom normalne poruszanie się (patrz punkt 4.8).

Martwica kości szczęki

Po wprowadzeniu kwasu zoledronowego do obrotu zgłaszano występowanie martwicy kości szczęki u pacjentów, którym podawano kwas zoledronowy w leczeniu osteoporozy (patrz punkt 4.8).

Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia lub początek nowej terapii u pacjentów z niewygojonymi, otwartymi zmianami w obrębie tkanek miękkich jamy ustnej. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zoledronic Acid Hospira zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i zachowawczego leczenia stomatologicznego oraz indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki u pacjenta należy uwzględnić następujące czynniki:

- Siłę działania produktu leczniczego hamującego resorpcję kości (ryzyko jest większe przy silniejszych związkach), drogę podania (ryzyko jest większe po podaniu pozajelitowym) i skumulowaną dawkę leku działającego na resorpcję kości.
- Obecność nowotworu złośliwego, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia), palenie tytoniu.
- Jednocześnie stosowane leki: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi.
- Nieodpowiednią higienę jamy ustnej, chorobę przyzębia, niedopasowane protezy zębowe, choroby zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcję zębów.

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, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia kwasem zoledronowym. W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać z zachowaniem ostrożności i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim od podania leku.

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 przewodu słuchowego zewnętrznego

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.

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.

Reakcje ostrej fazy

Obserwowano reakcje ostrej fazy (ang. acute phase reactions, APR) lub objawy, takie jak gorączka, ból mięśni, objawy grypopodobne, bóle stawów i ból głowy, z których większość występowała w ciągu trzech dni po podaniu produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira.

Objawy APR mogą czasami być ciężkie lub długotrwałe. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z przyjęciem produktu można zmniejszyć podając pacjentowi paracetamol lub ibuprofen wkrótce po podaniu produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira. Zaleca się także odroczenie leczenia u pacjentów w niestabilnym stanie klinicznym z powodu ostrych schorzeń, gdy APR mogłyby stanowić problem (patrz punkt 4.8).

Informacje ogólne

Dostępne są inne produkty zawierające kwas zoledronowy jako substancję czynną do leczenia we wskazaniach onkologicznych. Pacjenci leczeni produktem Zoledronic Acid Hospira nie powinni otrzymywać jednocześnie tych produktów lub jakichkolwiek innych bisfosfonianów, ponieważ łączne działanie tych leków nie jest znane.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawkowania. Pacjentów będących na diecie niskosodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Kwas zoledronowy nie podlega przemianom układowym i nie ma wpływu *in vitro* na aktywność enzymów cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 5.2). Kwas zoledronowy nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (wiązanie w około 43-55%) i z tego względu występowanie interakcji wynikających z ewentualnego wyparcia z miejsca wiązania innych produktów leczniczych silnie związanych z białkami jest raczej mało prawdopodobne.

Kwas zoledronowy jest wydalany przez nerki. Należy zachować ostrożność podając kwas zoledronowy w połączeniu z lekami, które mogą mieć istotny wpływ na czynność nerek (np. aminoglikozydami lub diuretykami mogącymi spowodować odwodnienie) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ekspozycja układowa na równocześnie przyjmowane produkty lecznicze, które wydalane są przez nerki, może się zwiększyć.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie zaleca się stosowania produktu Zoledronic Acid Hospira u kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Produkt leczniczy Zoledronic Acid Hospira jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3). Brak wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w ciąży. Badania nad wpływem kwasu zoledronowego na płodność zwierząt wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym występowanie malformacji (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Zoledronic Acid Hospira jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany do mleka.

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 mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Całkowity odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wynosił 44,7%, 16,7% i 10,2% odpowiednio po pierwszej, drugiej i trzeciej infuzji. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych po pierwszej infuzji była następująca: gorączka (17,1%), ból mięśni (7,8%), objawy grypopodobne (6,7%), ból stawów (4,8%) oraz ból głowy (5,1%), patrz „reakcje ostrej fazy” poniżej.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 1 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją MedDRA dotyczącą częstości. Kategorie częstości zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Niezbyt często:	Grypa, zapalenie nosogardzieli
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Często:	Niedokrwistość
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana**	Reakcje nadwrażliwości, w tym rzadkie przypadki skurczu oskrzeli, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, oraz bardzo rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu anafilaktycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często:	Hipokalcemia*
	Niezbyt często:	Zmniejszony apetyt
	Rzadko:	Hipofosfatemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Niezbyt często:	Bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego	Często:	Ból głowy, zawroty głowy
	Niezbyt często:	Letarg, parestezje, senność, drżenie, omdlenie, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Często:	Przekrwienie oka
	Niezbyt często:	Zapalenie spojówek, ból oka
	Rzadko:	Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki, tęczówki
	Nieznana: **	Zapalenie twardówki oraz stan zapalny w obrębie oczodołu
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często:	Migotanie przedsionków
	Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często:	Nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy
	Nieznana: **	Niedociśnienie tętnicze (u niektórych pacjentów rozpoznano wcześniej czynniki ryzyka)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często:	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Często:	Nudności, wymioty, biegunka
	Niezbyt często:	Niestrawność, zaparcie, ból w okolicy wpustu żołądka, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie przełyku, ból zęba, zapalenie żołądka [#]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często:	Wysypka, nadmierne pocenie się, świąd, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często:	Ból mięśni, ból stawów, ból kości, ból pleców, ból kończyn
	Niezbyt często:	Ból szyi, sztywność mięśniowo-szkieletowa, obrzęk stawów, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni
	Rzadko:	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej † (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów)
	Bardzo rzadko:	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)

	Nieznana: **	Martwica kości szczęki (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Efekt klasy)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często:	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, częstomocz, białkomocz
	Nieznana: **	Zaburzenia czynności nerek. Przypadki niewydolności nerek wymagające zastosowania dializy lub zakończone zgonem zgłaszano rzadko u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej dysfunkcją czynności nerek lub innymi czynnikami ryzyka, takimi jak zaawansowany wiek, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych, lub odwodnienie w okresie po infuzji (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Efekt klasy)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często:	Gorączka
	Często:	Objawy grypopodobne, dreszcze, uczucie zmęczenia, osłabienie, ból, złe samopoczucie, reakcje w miejscu podania
	Niezbyt często:	Obrzęk obwodowy, uczucie pragnienia, reakcja fazy ostrej, pozasercowy ból w klatce piersiowej
	Nieznana: **	Owodnienie wtórne do reakcji ostrej fazy (objawów pojawiających się po podaniu leku, takich jak: gorączka, wymioty lub biegunka)
Badania diagnostyczne	Często:	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego
	Niezbyt często:	Obniżenie stężenia wapnia we krwi
#	Obserwowane u pacjentów stosujących równocześnie glikokortykosteroidy.	
*	Często tylko w chorobie Pageta.	
**	Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych.	
†	Zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.	

Opis wybranych działań niepożądanych

Migotanie przedsionków

W badaniu HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (patrz punkt 5.1) całkowita częstość występowania migotania przedsionków wynosiła 2,5% (96 spośród 3 862) i 1,9% (75 spośród 3 852) u pacjentów otrzymujących odpowiednio kwas zoledronowy lub placebo. Liczba ciężkich działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków była zwiększona u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy (1,3%) (51 spośród 3 862) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) (22 spośród 3 852). Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków nie jest znany. W badaniach dotyczących osteoporozy (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) całkowita częstość występowania migotania przedsionków była porównywalna dla kwasu zoledronowego (2,6%) i placebo (2,1%). Całkowita częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących migotania przedsionków wynosiła 1,3% dla kwasu zoledronowego i 0,8% dla placebo.

Efekty klasy

Zaburzenia czynności nerek

Podawanie kwasu zoledronowego było związane z zaburzeniami czynności nerek objawiającymi się pogorszeniem funkcji nerek (tj. zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy), a w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek. Po podaniu kwasu zoledronowego obserwowano zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dysfunkcją czynności nerek lub dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. zaawansowany wiek, pacjenci z chorobami nowotworowymi otrzymujący chemioterapię, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, równoczesne stosowanie leków moczopędnych, ciężkie odwodnienie). Większość z tych pacjentów otrzymywała dawkę 4 mg co 3-4 tygodnie, jednak zaburzenia czynności nerek obserwowano u pacjentów po pojedynczym podaniu leku.

W badaniach klinicznych poświęconych osteoporozie, zmiany klirensu kreatyniny (mierzonego raz w roku przed podaniem dawki leku) oraz częstość występowania niewydolności i zaburzeń czynności nerek były podobne w grupie kwasu zoledronowego i w grupie placebo w okresie 3 lat. Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w okresie 10 dni u 1,8% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Hipokalcemia

W badaniach klinicznych poświęconych osteoporozie u około 0,2% pacjentów wystąpiło zauważalne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,87 mmol/l) po podaniu kwasu zoledronowego. Nie obserwowano żadnych przypadków objawowej hipokalcemii.

W badaniach w chorobie Pageta, u około 1% pacjentów obserwowano objawową hipokalcemię i we wszystkich przypadkach objaw ten ustąpił.

Na podstawie oceny parametrów laboratoryjnych, u 2,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym, którzy uczestniczyli w dużym badaniu klinicznym wystąpiło przemijające, bezobjawowe zmniejszenie poziomu wapnia poniżej normy (poniżej 2,10 mmol/l) w porównaniu do 21% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w badaniach z chorobą Pageta. Częstość występowania hipokalcemii była znacznie mniejsza po wykonaniu kolejnych infuzji.

W badaniu w osteoporozie pomenopauzalnej, w badaniu w profilaktyce klinicznie jawnych złamań po przebytych ostatnio złamaniu szyjki kości udowej, jak i w badaniu w chorobie Pageta (patrz także punkt 4.2) wszyscy pacjenci otrzymali odpowiednie leki uzupełniające stężenie witaminy D i wapnia. W badaniu w profilaktyce klinicznie jawnych złamań klinicznych po przebytych ostatnio złamaniu szyjki kości udowej nie oznaczano rutynowo stężenia witaminy D, jednak większość pacjentów otrzymała nasycającą dawkę witaminy D przed podaniem kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.2).

Reakcje w miejscu podania

W dużym badaniu klinicznym, po podaniu kwasu zoledronowego zgłaszano (0,7%) występowanie reakcji w miejscu infuzji produktu, takich jak zaczerwienienie, obrzęk i (lub) ból.

Martwica kości szczęki

Zgłaszano przypadki martwicy kości (szczęki), przede wszystkim u pacjentów z chorobą nowotworową, leczonych produktami leczniczymi, które hamują resorpcję kości, w tym kwasem zoledronowym. W dużym badaniu klinicznym z udziałem 7 736 pacjentów, martwicę kości szczęki zgłoszono u jednego pacjenta leczonego kwasem zoledronowym oraz u jednego pacjenta otrzymującego placebo. Przypadki martwicy kości szczęki zgłaszano po wprowadzeniu kwasu zoledronowego do obrotu.

Reakcje ostrej fazy

Całkowity odsetek pacjentów, którzy zgłaszali reakcje ostrej fazy lub objawy po podaniu produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira (w tym przypadki ciężkie) wynosi (częstość występowania na podstawie badania z leczeniem osteoporozy pomenopauzalnej): gorączka (18,1%), bóle mięśni (9,4%), objawy grypopodobne (7,8%), bóle stawów (6,8%) i ból głowy (6,5%). Większość z tych przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 3 dni po podaniu produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira. Większość z wymienionych objawów miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustąpiła w ciągu 3 dni od początku zdarzenia. Częstość występowania tych objawów zmniejszała się wraz z podawaniem kolejnych corocznych dawek produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane był niższy w mniejszym badaniu (19,5%, 10,4%, 10,7% odpowiednio po pierwszej, drugiej i trzeciej infuzji), w którym zastosowano profilaktykę przeciwko działaniom niepożądanym (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to ciągłe 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 dotyczące ostrego zatrucia jest ograniczone. Należy dokładnie monitorować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane. W przypadku przedawkowania prowadzącego do klinicznie istotnej hipokalcemii, normalizację stężenia wapnia można osiągnąć podając pacjentowi doustne preparaty wapnia i (lub) glukonian wapnia w dożylniej infuzji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kwas zoledronowy należy do grupy bisfosfonianów zawierających azot i działa głównie na kości. Jest inhibitorem zależnej od osteoklastów resorpcji kości.

Działania farmakodynamiczne

Selektywny wpływ bisfosfonianów na kości wynika z ich wysokiego powinowactwa do zmineralizowanych kości.

Syntaza pirofosforanu farnezylu jest głównym molekularnym miejscem wiązania kwasu zoledronowego w osteoklastach. Długi czas trwania działania kwasu zoledronowego przypisuje się jego wysokiemu powinowactwu do wiązania się z miejscem aktywnym cząsteczki syntazy pirofosforanu farnezylu (FPP) i silnemu powinowactwu do minerałów kości.

Leczenie produktem Zoledronic Acid Hospira gwałtownie zmniejszało zwiększoną w okresie pomenopauzalnym szybkość obrotu kostnego. Najmniejszą wartość dla markerów resorpcji obserwowano po 7 dniach, a dla markerów tworzenia - po 12 tygodniach. Od tego momentu następowała stabilizacja markerów kostnych w zakresach właściwych dla okresu przed menopauzą.

Nie obserwowano postępującego zmniejszenia wartości markerów obrotu kostnego po powtórnym podaniu leku po upływie roku.

Skuteczność kliniczna w leczeniu choroby Pageta kości

Działanie kwasu zoledronowego badano u kobiet i mężczyzn w wieku ponad 30 lat z potwierdzoną badaniem radiologicznym chorobą Pageta kości, głównie o nasileniu łagodnym i umiarkowanym (w chwili włączenia do badania średnia aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy przekraczała od 2,6 do 3-krotnie górną granicę normy właściwą dla wieku pacjenta).

W dwóch badaniach porównawczych, trwających 6 miesięcy wykazano skuteczność jednej infuzji 5 mg kwasu zoledronowego w porównaniu do dawki 30 mg ryzedronianu stosowanego codziennie przez 2 miesiące. Po 6 miesiącach kwas zoledronowy wykazał 96% (169/176) i 89% (156/176) odpowiedź i normalizację wartości fosfatazy zasadowej w surowicy (SAP) w porównaniu do 74% (127/171) i 58% (99/171) po ryzedronianie ($p < 0,001$).

Analizując wyniki zbiorcze zaobserwowano, że po 6 miesiącach zmniejszenie natężenia bólu oraz wpływ bólu na zdolność wykonywania codziennych czynności w porównaniu ze stanem sprzed badania był podobny u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy i u pacjentów leczonych ryzedronianem.

Pacjentów, których pod koniec 6-miesięcznego badania głównego sklasyfikowano jako osoby z odpowiedzią terapeutyczną włączono do fazy „follow-up”. Spośród 153 pacjentów, u których zastosowano kwas zoledronowy i 115 pacjentów, którym podawano ryzedronian, biorących udział w badaniu o przedłużonej obserwacji, po średnim trwaniu fazy follow-up wynoszącej 3,8 lat od czasu podania, odsetek pacjentów kończących Przedłużony Okres Obserwacji z powodu konieczności ponownego leczenia (ocena kliniczna) był większy u pacjentów leczonych ryzedronianem (48 pacjentów lub 41,7%) w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zoledronowym (11 pacjentów lub 7,2%). Średni czas zakończenia Przedłużonego Okresu Obserwacji z powodu konieczności ponownego leczenia choroby Pageta liczony od dawki początkowej był dłuższy u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (7,7 lat) niż u pacjentów leczonych ryzedronianem (5,1 lat).

Sześciu pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź terapeutyczną 6 miesięcy po leczeniu kwasem zoledronowym i którzy później doświadczyli nawrotu choroby w przedłużonej fazie follow-up było ponownie leczonych kwasem zoledronowym po średnim czasie 6,5 lat od początkowego leczenia do ponownego leczenia. 5-ciu spośród 6-ciu pacjentów miało SAP w granicach normy w miesiącu 6. (LOCF, ang. Last Observation Carried Forward).

Badanie histologiczne kości wykonano u 7 pacjentów z chorobą Pageta po 6 miesiącach leczenia kwasem zoledronowym w dawce 5 mg. Wyniki biopsji kości wykazały, że kości badanych pacjentów miały prawidłowe właściwości, bez żadnych oznak zaburzeń przebudowy wewnętrznej, ani defektów mineralizacji. Wyniki te były zgodne z biochemicznymi markerami normalizacji obrotu kostnego.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 17 lat leczonych glikokortykoidami, u których występowała zmniejszona gęstość mineralna kości (wskaźnik Z [Z-score] w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego wynosił -0,5 lub mniej) oraz złamania spowodowane urazami niskoenergetycznymi/kruchością kości. Populacja pacjentów poddanych randomizacji w tym badaniu (populacja wg zamiaru leczenia – ITT) obejmowała pacjentów z kilkoma podtypami chorób reumatycznych, zapalną chorobą jelit lub dystrofią mięśniową Duchenne’a. Planowano, że badanie obejmie 92 pacjentów, jednak tylko 34 pacjentów zostało włączonych i losowo przydzielonych do grupy otrzymującej w okresie jednego roku dożylną infuzję kwasu zoledronowego w dawce 0,05 mg/kg mc. (maksymalnie 5 mg) dwa razy w roku lub do grupy otrzymującej placebo. Wszyscy pacjenci musieli otrzymywać podstawowe leczenie witaminą D i preparatami wapnia.

W porównaniu z placebo, podany w infuzji kwas zoledronowy spowodował w 12. miesiącu zwiększenie o 0,41 średniej różnicy wskaźnika Z dla BMD kręgosłupa lędźwiowego względem wartości wyjściowych oceniane metodą najmniejszych kwadratów (LS) (95% CI: 0,02; 0,81; odpowiednio u 18 i 16 pacjentów). Po 6 miesiącach leczenia wpływ na wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego nie był widoczny. W 12. miesiącu zaobserwowano statystycznie istotne ($p < 0,05$) zmniejszenie wartości trzech markerów obrotu kostnego (P1NP, BSAP, NTX) w grupie pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy w porównaniu z grupą placebo. Po 6 lub 12 miesiącach nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w całkowitej zawartości minerałów w kościach między pacjentami leczonymi kwasem zoledronowym, a pacjentami otrzymującymi placebo. Brak jednoznacznych dowodów na związek między zmianami wartości BMD a zapobieganiem złamaniom u dzieci w okresie wzrostu kośćca.

Nie odnotowano nowych złamań kręgow w grupie otrzymującej kwas zoledronowy w porównaniu z dwoma nowymi złamaniami w grupie otrzymującej placebo.

Po infuzji kwasu zoledronowego najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle stawów (28%), gorączka (22%), wymioty (22%), bóle głowy (22%), nudności (17%), bóle mięśni (17%), ból (17%), biegunka (11%) i hipokalcemia (11%).

Poważne działania niepożądane zgłaszało więcej pacjentów z grupy otrzymującej kwas zoledronowy niż pacjentów z grupy placebo (5 [27,8%] pacjentów versus 1 [6,3%] pacjent).

W otwartym 12-miesięcznym przedłużeniu wymienionego wyżej badania głównego nie obserwowano nowych klinicznie jawnych złamań. Jednak 2 pacjentów, po jednym z każdej grupy terapeutycznej w badaniu głównym (grupa otrzymująca kwas zoledronowy: 1/9, 11,1% i grupa otrzymująca placebo: 1/14, 7,1%) miało nowe morfometryczne złamania kręgow. Nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Na podstawie tych badań nie można ustalić danych dotyczących długotrwałego bezpieczeństwa stosowania kwasu zoledronowego w tej populacji.

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu referencyjnego zawierającego kwas zoledronowy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Paget'a kości (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podanie 64 pacjentom pojedynczych i wielokrotnych, 5 i 15 minutowych infuzji kwasu zoledronowego w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg pozwoliło uzyskać następujące dane farmakokinetyczne, które okazały się niezależne od dawki.

Dystrybucja

Po rozpoczęciu infuzji kwasu zoledronowego stężenia substancji czynnej w osoczu szybko zwiększyły się, osiągając maksymalne wartości pod koniec infuzji, a następnie obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia substancji czynnej do wartości $< 10\%$ wartości maksymalnych po 4 godzinach oraz $< 1\%$ wartości maksymalnych po 24 godzinach, po czym następował długi okres bardzo małych stężeń, nie przekraczających $0,1\%$ wartości maksymalnych.

Eliminacja

Wydalenie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym przebiega trójfazowo: szybkie dwufazowe wydalenie substancji czynnej z krążenia dużego z okresem półtrwania $t_{1/2\alpha}$ 0,24 h i $t_{1/2\beta}$ 1,87 h, a następnie długa faza eliminacji z okresem półtrwania fazy końcowej $t_{1/2\gamma}$ 146 h. Nie obserwowano kumulacji substancji czynnej w osoczu po podaniu wielokrotnych dawek leku co 28 dni. Wczesne fazy dyspozycji (α , β i $t_{1/2}$ powyżej) prawdopodobnie odzwierciedlają szybki wychwyty substancji do kości oraz wydalenie przez nerki.

Kwas zoledronowy nie podlega przemianom metabolicznym i jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. W ciągu pierwszej doby, $39 \pm 16\%$ podanej dawki zostaje wydalone z moczem, a pozostała część leku wiąże się głównie z tkanką kostną. Wychwyty leku przez kości jest zjawiskiem często występującym w odniesieniu do wszystkich bisfosfonianów i prawdopodobnie wynika z jego podobieństwa strukturalnego do pirofosforanów. Podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów, okres retencji kwasu zoledronowego w kościach jest bardzo długi. Jest on bardzo wolno uwalniany z kości do krążenia ogólnego i eliminowany przez nerki. Klirens całkowity wynosi $5,04 \pm 2,5$ l/h, niezależnie od dawki, płci, wieku, rasy i masy ciała. Różnice w zakresie klirensu osocznego pomiędzy poszczególnymi pacjentami jak również u tego samego pacjenta, wynosiły odpowiednio 36% i 34%. Wydłużenie czasu infuzji z 5 do 15 minut spowodowało 30% zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec trwania infuzji, jednak nie miało wpływu na pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kwasu zoledronowego z innymi produktami leczniczymi. Ponieważ kwas zoledronowy nie jest metabolizowany przez organizm człowieka i ma on niewielki wpływ lub w ogóle nie działa jako bezpośredni i (lub) nieodwracalny, zależny od metabolizmu, inhibitor enzymów P450, jest mało prawdopodobne, by kwas zoledronowy zmniejszał klirens metaboliczny substancji metabolizowanych za pośrednictwem układu enzymów cytochromu P450. Kwas zoledronowy nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (w około 43-55%), a stopień tego wiązania jest niezależny od stężenia leku. Z tego względu, interakcje wynikające z wypierania produktów leczniczych o dużym stopniu wiązania z białkami osocza są mało prawdopodobne.

Szczególne grupy pacjentów (patrz punkt 4.2)

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego korelował z klirensem kreatyniny, przy czym klirens nerkowy stanowił $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, który średnio wynosił 84 ± 29 ml/min (zakres 22-143 ml/min) u 64 badanych pacjentów. Niewielkie zwiększenie wartości AUC(0-24h) o około 30-40% obserwowane u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek oraz brak kumulacji produktu leczniczego po podaniu wielokrotnych dawek, niezależnie od czynności nerek sugerują, że modyfikacja dawkowania kwasu zoledronowego u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny = 50-80 ml/min) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek do wartości klirensu kreatyniny wynoszącego 35 ml/min nie jest konieczna. Stosowanie kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <35 ml/min) jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w tej populacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

Największa pojedyncza dawka leku podawana dożylnie, która nie powodowała śmierci, wynosiła 10 mg/kg mc. u myszy i 0,6 mg/kg u szczurów. W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki w infuzji u psów, dawka 1,0 mg/kg mc. (6-krotność zalecanych wartości AUC u ludzi) podawana w 15-minutowej infuzji była dobrze tolerowana, bez żadnego wpływu na nerki.

Toksyczność podchroniczna i toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach z zastosowaniem leku w infuzji dożylniej, obserwowano tolerancję kwasu zoledronowego przez nerki szczurów, którym podawano dawkę 0,6 mg/kg mc. w 15-minutowej infuzji podawanej w odstępach 3-dniowych ogółem 6 razy (dawka skumulowana odpowiadała wartościom AUC stanowiącym około 6-krotność wartości AUC u ludzi), natomiast pięć

15-minutowych infuzji dawki 0,25 mg/kg mc. podawanych w odstępach 2-3 tygodniowych (dawka skumulowana odpowiadająca 7-krotności wartości AUC u ludzi) było dobrze tolerowanych u psów. W badaniach, w których zwierzętom podawano dożylnie dawkę uderzeniową, dawki dobrze tolerowane malały wraz z wydłużeniem czasu trwania badania: szczury i psy przez 4 tygodnie dobrze tolerowały dawki odpowiednio 0,2 i 0,02 mg/kg mc./dobę, ale gdy podawano lek przez 52 tygodnie szczury i psy tolerowały tylko dawki odpowiednio 0,01 i 0,005 mg/kg mc.

Długotrwałe badania z zastosowaniem wielokrotnych dawek leku przy skumulowanych wartościach AUC przekraczających maksymalne analogiczne wartości u ludzi spowodowały wystąpienie działań toksycznych w innych narządach, w tym w układzie pokarmowym i wątrobie, oraz w miejscu dożylnego podania leku. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. Do najczęściej obserwowanych zmian w badaniach z zastosowaniem wielokrotnych dawek kwasu zoledronowego należało zwiększenie pierwotnej warstwy gąbczastej w przynasadach kości długich u rosnących osobników zwierzęcych po podaniu niemal wszystkich dawek, co potwierdzało przeciwwresorpcyjne działanie kwasu zoledronowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania wpływu teratogennego przeprowadzono na dwóch gatunkach zwierząt, którym kwas zoledronowy podawano podskórnym. Działanie teratogenne obserwowano u szczurów po dawkach $\geq 0,2$ mg/kg mc., a objawiało się ono wadami wrodzonymi narządów zewnętrznymi, wewnętrznymi i kośćca. Trudne porody występowały po podaniu szczurom najmniejszej dawki (0,01 mg/kg mc.). Działania teratogennego, ani toksycznego wpływu na zarodek i płód nie obserwowano u królików, jednak znaczne działanie na matkę występowało po zastosowaniu dawki 0,1 mg/kg mc. i miało związek ze zmniejszonym stężeniem wapnia w surowicy.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Kwas zoledronowy nie miał działania mutagennego w testach mutagenności, a badania rakotwórczości nie wykazały istnienia dowodów potwierdzających możliwość rakotwórczości leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu cytrynian
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta butelka: 2 lata
Po otwarciu butelki: 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 ml roztworu w butelce z polipropylenu ze zdejmowalnym elementem zabezpieczonym kapslem, w opakowaniu z poliestru/polipropylenu.

Wielkość opakowania

Opakowanie produktu Zoledronic Acid Hospira zawiera jedną butelkę.

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

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

W przypadku przechowywania roztworu w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową. Podczas przygotowywania infuzji należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/800/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.11.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.08.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna fiołka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także mannitol, sodu cytrynian i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
4 mg/5 ml
1 fiołka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podania dożylnego (*iv.*).
Rozcieńczyć przed podaniem.
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)

Produkt trwały po rozcieńczeniu przez 24 godziny w temperaturze 2°C -8°C.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml jałowy koncentrat
IV

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

Rozcieńczyć przed podaniem.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJĄCE 1 BUTELKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml roztwór do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiear także mannitol, sodu cytrynian, wodę do wstrzykiwań i sodu chlorek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
4 mg/100 ml (*napis umieszczony w krążku*)
1 butelka roztworu dożylnego

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podania dożylnego (*iv.*).
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)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/800/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml (*napis umieszczony w krążku*) roztwór do infuzji
kwas zoledronowy
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

6. INNE

Pfizer Europe MA EEIG

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO KARTONOWE ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml roztwór do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda butelka o pojemności 100 ml zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 butelka roztworu dożylnego

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do podania dożylnego.
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)
Po otwarciu: 24 godziny w temperaturze 2°C -8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/800/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml (*napis umieszczony w krążku*) roztwór do infuzji
kwas zoledronowy
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

(zawarty w sekcji 1)

6. INNE

Pfizer Europe MA EEIG

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji kwas zoledronowy

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

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

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek Zoledronic Acid Hospira i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną w leku Zoledronic Acid Hospira 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 Hospira

Należy stosować się do wszystkich zaleceń lekarza.

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

Kiedy nie stosować leku Zoledronic Acid Hospira:

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zoledronic Acid Hospira należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub występowały **dolegliwości związane z nerkami**;
- 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 Hospira;

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

Podczas leczenia lekiem Zoledronic Acid Hospira 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 kwas zoledronowy 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 Hospira. Pacjent otrzyma odpowiednie suplementy wapnia i witaminy D.

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi

Lek Zoledronic Acid Hospira może być stosowany 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 Hospira u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Zoledronic Acid Hospira a inne leki

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

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Leku Zoledronic Acid Hospira 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 obsługa maszyn

Występowały bardzo rzadkie przypadki uspokojenia i sennałości związane ze stosowaniem Zoledronic Acid Hospira. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn i wykonywania innych czynności wymagających skoncentrowanej uwagi.

Lek Zoledronic Acid Hospira zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Zoledronic Acid Hospira

- Lek Zoledronic Acid Hospira musi 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 Hospira

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

Jak często stosuje się lek Zoledronic Acid Hospira

- W przypadku zapobiegania powikłaniom kostnym spowodowanym przerzutami do kości, podaje się jedną infuzję leku Zoledronic Acid Hospira 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 Hospira.

Jak stosuje się lek Zoledronic Acid Hospira

- Lek Zoledronic Acid Hospira 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 Hospira

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

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

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

- Ból w jamie ustnej, ból zębów i (lub) szczęki, obrzęk lub niegojące się owrzodzenia jamy ustnej lub szczęki, wydzielina, zdrętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, lub ruszanie się zębów. Mogą to być objawy uszkodzenia kości w szczęce (martwica kości). W przypadku wystąpienia takich objawów w trakcie podawania leku Zoledronic Acid Hospira lub po zakończeniu leczenia należy natychmiast poinformować o nich lekarza lub lekarza stomatologa.
- 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 1000):

- 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: drgawki, drętwienie i ciężyzka (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 Hospira.

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, zwiotczeniem ciała lub zapaścią;
- Trudność w oddychaniu ze świszczącym oddechem lub kaszlem;
- Pokrzywka.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1000):

- 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.
- Śródmiąższowa choroba płuc (zapalenie tkanki płuc znajdującej się wokół pęcherzyków płucnych).
- 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 tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. 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 Hospira

Lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarka są poinformowani o tym, jak przechowywać lek Zoledronic Acid Hospira (patrz punkt 6).

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zoledronic Acid Hospira

- Substancją czynną leku Zoledronic Acid Hospira jest kwas zoledronowy. Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Zoledronic Acid Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Zoledronic Acid Hospira jest dostarczany w fiolce w postaci płynnego koncentratu (nazywanego: koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji lub jałowym koncentratem). Jedna fiolka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę z koncentratem.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

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

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK(Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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



Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podanie leku Zoledronic Acid Hospira

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

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

Sposób przygotowania zmniejszonych dawek Zoledronic Acid Hospira:

Pobrać odpowiednią objętość koncentratu, zgodnie z ustalonym dawkowaniem:

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niezużyte resztki roztworu należy wyrzucić. Należy używać wyłącznie klarownych roztworów bez wytrąconych cząstek i przebarwień. Podczas przygotowania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki.

- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być podany natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi podmiot prowadzący leczenie, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C. Następnie, przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.
- Roztwór kwasu zoledronowego podaje się w 15-minutowej infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną. Stan nawodnienia pacjenta należy ocenić przed każdym podaniem kwasu zoledronowego, aby zapewnić odpowiednie nawodnienie.
- W badaniach nie stwierdzono niezgodności kwasu zoledronowego z różnego rodzaju zestawami stosowanymi do infuzji, wykonanymi z polichlorku winylu, polietylenu i polipropylenu.
- Ponieważ brak jest danych odnośnie zgodności leku Zoledronic Acid Hospira z innymi stosowanymi dożylnie lekami, nie wolno łączyć go z innymi produktami leczniczymi/substancjami. Roztwór leku Zoledronic Acid Hospira powinien być podawany zawsze w oddzielnym zestawie do infuzji.

Przechowywanie leku Zoledronic Acid Hospira

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

Kwas zoledronowy

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

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

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek Zoledronic Acid Hospira i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną w leku Zoledronic Acid Hospira 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. THH)

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zoledronic Acid Hospira

Należy stosować się do wszystkich zaleceń lekarza.

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

Kiedy nie stosować leku Zoledronic Acid Hospira:

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zoledronic Acid Hospira należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub występowały **dolegliwości związane z nerkami**;
- 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 Hospira;

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

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

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi

Lek Zoledronic Acid Hospira może być stosowany 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 Hospira u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Zoledronic Acid Hospira a inne leki

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

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Leku Zoledronic Acid Hospira 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 uspokojenia i sennałości związane ze stosowaniem Zoledronic Acid Hospira. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów, obsługiwania maszyn i wykonywania innych czynności wymagających skoncentrowanej uwagi.

Lek Zoledronic Acid Hospira zawiera sód

Ten lek zawiera 360 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej jednostce dawkowania. Odpowiada to 18% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Zoledronic Acid Hospira

- Lek Zoledronic Acid Hospira musi 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 Hospira

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

Jak często stosuje się lek Zoledronic Acid Hospira

- W przypadku zapobiegania powikłaniom kostnym spowodowanym przerzutami do kości, podaje się jedną infuzję leku Zoledronic Acid Hospira 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 Hospira.

Jak stosuje się lek Zoledronic Acid Hospira

- Lek Zoledronic Acid Hospira 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 Hospira

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najczęściej występujące mają zwykle przebieg łagodny i prawdopodobnie ustąpią w krótkim czasie.

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

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

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

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

- Ból w jamie ustnej, ból zębów i (lub) szczęki, obrzęk lub niegojące się owrzodzenia amy ustnej lub szczęki, wydzielina, zdrętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, lub ruszanie się zębów. Mogą to być objawy uszkodzenia kości w szczęce (martwica kości). W przypadku wystąpienia takich objawów w trakcie podawania leku Zoledronic Acid Hospira lub po zakończeniu leczenia należy natychmiast poinformować o nich lekarza lub lekarza stomatologa.
- 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 1000)

- 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: drgawki, drętwienie i ciężyzka (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 Hospira.

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 (zaczernienie 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;
- Łzawienie oczu, wrażliwość oczu na światło;
- Nagłe uczucie zimna z omdleniem, zwiotczeniem ciała lub zapaścią;
- Trudność w oddychaniu ze świszczącym oddechem i kaszlem;
- Pokrzywka.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1000):

- 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.
- Śródmiąższowa choroba płuc (zapalenie tkanki płuc znajdującej się wokół pęcherzyków płucnych)
- 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 tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zoledronic Acid Hospira

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zoledronic Acid Hospira

- Substancją czynną leku Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml roztwór do infuzji jest kwas zoledronowy. Każda butelka z 100 ml roztworu zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego). Jeden mililitr roztworu zawiera 0,04 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań. (patrz punkt 2 „Lek Zoledronic Acid Hospira zawiera sól”).

Jak wygląda lek Zoledronic Acid Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Zoledronic Acid Hospira to przejrzysty i bezbarwny roztwór. Jest dostarczany w 100 ml plastikowych butelkach w postaci roztworu gotowego do użycia. Każde opakowanie zawiera jedną butelkę zawierającą 4 mg kwasu zoledronowego.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

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

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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



Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podanie leku Zoledronic Acid Hospira

- Lek Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml roztwór do infuzji zawiera 4 mg kwasu zoledronowego w 100 ml roztworu do infuzji przeznaczonego do natychmiastowego zużycia u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.
- Wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie nieużyte resztki roztworu należy wyrzucić. Należy używać wyłącznie klarownych roztworów bez wytrąconych cząstek i przebarwień. Podczas przygotowania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być podany natychmiast po pierwszym otwarciu. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast użyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi podmiot prowadzący leczenie, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, pod warunkiem, że rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych jałowych warunkach. Następnie, przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.
- Roztwór zawierający kwas zoledronowy nie może być dalej rozcieńczany lub mieszany z innymi roztworami do infuzji. Roztwór kwasu zoledronowego podaje się w 15-minutowej infuzji dożylniej

przez oddzielną linię infuzyjną. Stan nawodnienia pacjenta należy ocenić przed każdym podaniem kwasu zoledronowego, aby zapewnić odpowiednie nawodnienie.

- Lek Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml roztwór do infuzji może być podawany natychmiast, bez dalszych przygotowań pacjentom z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy przygotować zmniejszone dawki leku zgodnie z podaną niżej instrukcją.

W celu przygotowania zmniejszonych dawek dla pacjentów z wyjściowym klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min, należy posłużyć się danymi z Tabeli 1 poniżej. Przed podaniem należy odlać z butelki wskazaną objętość roztworu Zoledronic Acid Hospira.

Tabela 1: Przygotowanie zmniejszonych dawek leku Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

Wyjściowy klirens kreatyniny (ml/min)	Odlać następującą objętość leku Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml roztwór do infuzji (ml)	Dawka po dostosowaniu (mg kwasu zoledronowego)*
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

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

- W badaniach nie stwierdzono niezgodności kwasu zoledronowego z różnego rodzaju zestawami stosowanymi do infuzji, wykonanymi z polichlorku winylu, polietylenu i polipropylenu.
- Ponieważ brak jest danych odnośnie zgodności leku Zoledronic Acid Hospira z innymi stosowanymi dożylnie lekami, nie wolno łączyć go z innymi produktami leczniczymi/substancjami. Roztwór leku Zoledronic Acid Hospira powinien być podawany zawsze w oddzielnym zestawie do infuzji.

Przechowywanie leku Zoledronic Acid Hospira

- Lek Zoledronic Acid Hospira należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku Zoledronic Acid Hospira po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.
- Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania butelek z lekiem.
- Po otwarciu butelki lek należy natychmiast zużyć, aby uniknąć zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml roztwór do infuzji kwas zoledronowy

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

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

Spis treści ulotki

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

1. Co to jest lek Zoledronic Acid Hospira i w jakim celu się go stosuje

Lek Zoledronic Acid Hospira zawiera substancję czynną - kwas zoledronowy. Należy on do grupy leków zwanych bisfosfonianami i stosuje się go w chorobie Pageta kości u dorosłych.

W normalnych warunkach stare tkanki kostne są usuwane i zastępowane przez nowy materiał kostny. Proces ten nazywamy przebudową kości. W chorobie Pageta, proces przebudowy kości jest zbyt szybki, a nowe kości powstają w sposób nieuporządkowany, co sprawia, że są słabsze niż u osób zdrowych. Jeśli choroba nie jest leczona, kości mogą zostać zniekształcone, mogą sprawiać ból, a także mogą się łamać. Działanie leku Zoledronic Acid Hospira polega na normalizacji procesu przebudowy kości, zapewnieniu procesu formowania kości o prawidłowej budowie i w ten sposób przywróceniu siły kości.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zoledronic Acid Hospira

Zanim otrzyma się lek Zoledronic Acid Hospira należy ściśle przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza prowadzącego, farmaceuty lub pielęgniarki.

Leku Zoledronic Acid Hospira nie wolno podawać:

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas zoledronowy, inne bisfosfoniany lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje hipokalcemia (zbyt małe stężenie wapnia we krwi).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli pacjentka jest w ciąży.
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Zoledronic Acid Hospira należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent jest leczony jakimkolwiek lekiem zawierającym kwas zoledronowy, który jest też substancją czynną leku Zoledronic Acid Hospira (kwas zoledronowy jest stosowany u dorosłych z niektórymi rodzajami raka w celu zapobiegania powikłaniom kostnym lub zmniejszenia ilości wapnia).

- jeśli u pacjenta występują lub występowały choroby nerek.
- jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować codziennie leków uzupełniających wapń.
- jeśli pacjentowi usunięto wcześniej część lub wszystkie gruczoły przytarczyc znajdujące się w szyi.
- jeśli pacjentowi usunięto fragment jelita.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie działania niepożądanego, zwanego martwicą kości szczęki (uszkodzeniem kości szczęki) u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy w leczeniu osteoporozy. Martwica kości szczęki może także wystąpić po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie prób zapobiegania martwicy kości szczęki, ponieważ jest to stan bolesny i może być trudny do leczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki należy przestrzegać pewnych środków ostrożności.

Przed przyjęciem leku Zoledronic Acid Hospira należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, farmaceucie lub pielęgniarce o:

- wszelkich problemach dotyczących jamy ustnej lub zębów, takich jak nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba dziąseł lub planowana ekstrakcja zęba;
- braku rutynowego leczenia stomatologicznego lub braku kontrolnego badania zębów od dłuższego czasu;
- paleniu tytoniu (ponieważ może to zwiększać ryzyko chorób zębów);
- wcześniejszym leczeniu lekiem z grupy bisfosfonianów (stosowanym w leczeniu lub zapobieganiu chorobom kości);
- przyjmowaniu leków zwanych kortykosteroidami (takich jak prednizolon lub deksametazon);
- występującym u pacjenta nowotworze złośliwym.

Lekarz może poprosić pacjenta o zgłoszenie się na badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zoledronic Acid Hospira.

Podczas leczenia lekiem Zoledronic Acid Hospira należy utrzymywać należytą higienę jamy ustnej (obejmującą regularne mycie zębów) i zgłaszać się na rutynowe badania kontrolne. Pacjenci noszący protezy zębowe powinni upewnić się, że są one dobrze dopasowane. Jeśli pacjent jest w trakcie leczenia stomatologicznego lub ma wyznaczony zabieg stomatologiczny (np. ekstrakcję zęba), należy poinformować lekarza prowadzącego o leczeniu stomatologicznym i poinformować stomatologa o leczeniu lekiem Zoledronic Acid Hospira. 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, niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny, ponieważ mogą one być objawami martwicy kości szczęki.

Badanie kontrolne

Przed podaniem każdej dawki leku Zoledronic Acid Hospira lekarz prowadzący powinien zlecić badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny). Ważne jest, by w ciągu kilku godzin przed podaniem produktu leczniczego Zoledronic Acid Hospira pacjent wypił co najmniej 2 szklanki płynu (np. wody), zgodnie ze wskazówkami personelu medycznego.

Dzieci i młodzież

Lek Zoledronic Acid Hospira nie jest zalecany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat.

Lek Zoledronic Acid Hospira a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach, stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ważne jest, by lekarz wiedział o wszystkich lekach, które przyjmuje pacjent, szczególnie jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki o szkodliwym wpływie na nerki (np. aminoglikozydy) lub leki moczopędne, które mogą spowodować odwodnienie.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie wolno u niej stosować leku Zoledronic Acid Hospira.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeżeli podczas stosowania leku Zoledronic Acid Hospira występują u pacjenta zawroty głowy, nie może on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu aż poczuje się lepiej.

Lek Zoledronic Acid Hospira zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Zoledronic Acid Hospira

Należy ściśle przestrzegać wszystkich wskazówek lekarza prowadzącego lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

W przypadku choroby Pageta, lek Zoledronic Acid Hospira powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy, którzy posiadają doświadczenie w leczeniu choroby Pageta kości.

Zazwyczaj stosowana dawka leku to 5 mg, podawana jako początkowa infuzja dożylna przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. Infuzja powinna trwać co najmniej 15 minut. Lek Zoledronic Acid Hospira może działać dłużej niż rok, dlatego lekarz poinformuje pacjenta, kiedy powinien przyjąć kolejną dawkę leku.

Lekarz prowadzący może zdecydować o konieczności podania leków uzupełniających stężenie wapnia i witaminy D w organizmie (np. tabletek), co najmniej przez pierwsze 10 dni po podaniu leku Zoledronic Acid Hospira. Ważne jest dokładne przestrzeganie tego zalecenia tak, by stężenie wapnia we krwi nie stało się zbyt małe w czasie po infuzji. Lekarz prowadzący poinformuje o objawach związanych z hipokalcemią.

Stosowanie leku Zoledronic Acid Hospira z jedzeniem i pić

Należy przyjmować dostateczną ilość płynów (co najmniej jedną lub dwie szklanki) przed i po leczeniu lekiem Zoledronic Acid Hospira, zgodnie z zaleceniami lekarza. Można dzięki temu uniknąć odwodnienia. W dniu przyjęcia leku można spożywać normalne posiłki. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów, którzy stosują leki moczopędne oraz pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starszych).

Pominięcie zastosowania leku Zoledronic Acid Hospira

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub szpitalem, aby ponownie ustalić datę wizyty.

Przerwanie stosowania leku Zoledronic Acid Hospira

Jeśli pacjent rozważa przerwanie stosowania leku Zoledronic Acid Hospira, należy zgłosić się na kolejną wizytę i przedyskutować to z lekarzem prowadzącym. Lekarz prowadzący doradzi jak postąpić i zdecyduje jak długo pacjent powinien być leczony lekiem Zoledronic Acid Hospira.

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.

Działania niepożądane związane z pierwszą infuzją są bardzo częste (występują u więcej niż 30% pacjentów) jednakże po podaniu kolejnych infuzji są mniej częste. Większość z działań niepożądanych, takich jak gorączka i dreszcze, ból mięśni lub stawów, oraz ból głowy występuje w ciągu pierwszych trzech dni po przyjęciu dawki leku Zoledronic Acid Hospira. Objawy mają zazwyczaj charakter łagodny do umiarkowanego i ustępują w ciągu trzech dni. W celu zmniejszenia tych działań niepożądanych, lekarz może zalecić łagodny lek przeciwbólowy, taki jak ibuprofen lub paracetamol. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych zmniejsza się po przyjęciu kolejnych dawek leku Zoledronic Acid Hospira.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Często (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 osób)

U pacjentek otrzymujących lek Zoledronic Acid Hospira w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej obserwowano nieregularny rytm serca (migotanie przedsionków). W chwili obecnej nie wiadomo czy Zoledronic Acid Hospira powoduje ten nieregularny rytm serca, jednakże pacjent powinien powiadomić lekarza jeśli po przyjęciu leku Zoledronic Acid Hospira wystąpią u niego takie objawy.

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 na 100 osób)

Obrzęk, zaczerwienienie, ból i swędzenie oczu lub wrażliwość oczu na światło.

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

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.

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

Ból w obrębie jamy ustnej i (lub) szczęki, obrzmienie lub niegojące się owrzodzenia jamy ustnej lub szczęki, wydzielina, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki bądź poczucie obłuzowania się zębów. Mogą to być objawy uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości szczęki). Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy w trakcie podawania leku Zoledronic Acid Hospira lub po zakończeniu leczenia, powinien natychmiast poinformować o tym swojego lekarza oraz dentystę.

Mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek (np. zmniejszenie ilości wydalanego moczu). Przed podaniem każdej dawki leku Zoledronic Acid Hospira lekarz powinien zlecić badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek. Ważne jest, by w ciągu kilku godzin przed podaniem leku Zoledronic Acid Hospira pacjent wypił co najmniej 2 szklanki płynu (np. wody), zgodnie ze wskazówkami personelu medycznego.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wyżej wymienionych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zoledronic Acid Hospira może powodować również inne działania niepożądane

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

Gorączka

Często (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 osób)

Ból głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, ból mięśni, ból kości i/lub stawów, ból pleców, ramion lub nóg, objawy grypopodobne (np. zmęczenie, dreszcze, ból stawów i mięśni), dreszcze, uczucie zmęczenia i braku zainteresowania, osłabienie, ból, złe samopoczucie, obrzęk i (lub) ból w miejscu podania infuzji.

U pacjentów z chorobą Pageta zgłaszano objawy spowodowane małym stężeniem wapnia we krwi,

takie jak kurcze mięśni lub drętwienie lub uczucie mrowienia, zwłaszcza w okolicy ust.

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 na 100 osób)

Grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie ilości czerwonych krwinek, utrata apetytu, bezsenność, senność która może obejmować zaburzenia uwagi i świadomości, uczucie mrowienia lub drętwienie, nasilone zmęczenie, drżenie, częściowa utrata świadomości, zakażenie oka lub podrażnienie lub stan zapalny z bólem i zaczerwienieniem, uczucie wirowania, zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, nagłe zaczerwienienie twarzy, kaszel, duszność, rozstrój żołądka, ból brzucha, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zgaga, wysypka skórna, nadmierne pocenie się, świąd, zaczerwienienie skóry, ból szyi, sztywność mięśni, kości i (lub) stawów, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból barku, ból mięśni w klatce piersiowej i klatki piersiowej, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek, nieprawidłowo częste oddawanie moczu, opuchlizna rąk, kostek lub stóp, uczucie pragnienia, ból zęba, zaburzenia smaku.

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

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. Niskie stężenie fosforanów we krwi.

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

Ciężkie reakcje alergiczne w tym zawroty głowy i trudności w oddychaniu, obrzęk głównie twarzy i gardła, obniżone ciśnienie tętnicze krwi, odwodnienie wtórne do reakcji ostrej fazy (objawów pojawiających się po podaniu leku, takich jak gorączka, wymioty lub biegunka).

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 Hospira

Lekarz prowadzący, pielęgniarka lub farmaceuta są poinformowani o tym, jak przechowywać lek Zoledronic Acid Hospira.

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce.
- Butelka nie otwarta: brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.
- Po otwarciu butelki produkt powinien być zużyty natychmiast, aby uniknąć zanieczyszczenia bakteryjnego. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C. Należy pozwolić, aby roztwór przechowywany w lodówce osiągnął temperaturę pokojową przed tym nim zostanie podany pacjentowi.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml roztwór do infuzji

- Substancją czynną leku jest kwas zoledronowy. Każda butelka z 100 ml roztworu zawiera 5 mg bezwodnego kwasu zoledronowego (jednowodnego).
Jeden mililitr roztworu zawiera 0,05 mg bezwodnego kwasu zoledronowego (jednowodnego)
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Zoledronic Acid Hospira i co zawiera opakowanie

Lek Zoledronic Acid Hospira to przejrzysty i bezbarwny roztwór. Jest dostarczany w 100 ml plastikowych butelkach w postaci roztworu gotowego do użycia. Każde opakowanie zawiera jedną butelkę.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wytwórca

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

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

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie i podanie leku Zoledronic Acid Hospira

- Lek Zoledronic Acid Hospira jest gotowy do użycia.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu należy wyrzucić. Można używać jedynie klarownych roztworów, bez wytrąconych cząstek i przebarwień. Produktu Zoledronic Acid Hospira nie należy mieszać ani podawać dożylnie z innymi produktami leczniczymi, a do infuzji należy używać zestawu do infuzji wyposażonego w otwór

wentylacyjny podając lek ze stałą prędkością. Czas infuzji nie powinien być krótszy niż 15 minut. Należy uważać, by nie doszło do kontaktu produktu Zoledronic Acid Hospira z żadnymi roztworami zawierającymi wapń. W przypadku przechowywania roztworu w lodówce, należy przed podaniem odczekać, aż osiągnie on temperaturę pokojową. Podczas przygotowywania infuzji należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki. Infuzję należy prowadzić zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Przechowywanie leku Zoledronic Acid Hospira

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i butelce po EXP.
- Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania nieotwartych butelek.
- Po otwarciu butelki produkt należy natychmiast zużyć, aby uniknąć ryzyka zakażenia mikrobiologicznego. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C. Przed zastosowaniem należy odczekać, aż roztwór przechowywany w lodówce osiągnie temperaturę pokojową.