

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Acidum zoledronicum medac może być przepisywany i podawany pacjentom wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów. Pacjenci leczeni produktem Acidum zoledronicum medac powinni otrzymać ulotkę informacyjną 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.

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

Leczenie TIH

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

TIH:

Zastosowanie 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 przekraczało 400 $\mu\text{mol/l}$ lub 4,5 mg/dl. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z TIH, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest mniejsze niż 400 $\mu\text{mol/l}$ lub 4,5 mg/dl (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

W badaniach klinicznych wznawiano podawanie kwasu zoledronowego tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej z 10% odchyleniem (patrz punkt 4.4). Leczenie kwasem zoledronowym należy wznowić podając taką samą dawkę, jak w chwili przerwania terapii.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do infuzji należy podawać w pojedynczej infuzji dożylniej trwającej przynajmniej 15 minut.

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

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do infuzji (patrz punkt „Dawkowanie” powyżej i punkt 4.4).

W celu przygotowania zmniejszonych dawek dla pacjentów z wyjściowym $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min należy posłużyć się danymi z Tabeli 1 poniżej. Należy odlać z butelki wskazaną objętość roztworu Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml i zastąpić ją taką samą ilością jałowego roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), lub 5% roztworu glukozy do wstrzykiwań.

Tabela 1: Przygotowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

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

Produktu leczniczego Acidum zoledronicum medac 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 kwasu zoledronowego.

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

Pacjenci muszą zostać zbadani 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 lecznicze zawierające kwas zoledronowy jako substancję czynną, ze wskazaniem do stosowania w osteoporozie i w leczeniu choroby Pageta kości. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Acidum zoledronicum medac nie powinni jednocześnie otrzymywać takich produktów leczniczych, lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.

Niewydolność nerek

Stan pacjentów z T1H i objawami pogorszenia czynności nerek należy odpowiednio ocenić, decydując, czy oczekiwana korzyść wynikająca z podawania kwasu zoledronowego przewyższa możliwe ryzyko.

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

Istnieją doniesienia o pogorszeniu czynności nerek po zastosowaniu kwasu zoledronowego. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenie czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, podawanie wielu cykli kwasu zoledronowego w dawce 4 mg i innych bisfosfonianów oraz zastosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki. Pogorszenie czynności nerek jest rzadsze, chociaż możliwe po podaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w czasie 15 minut. Donoszono o pogorszeniu czynności 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 produktem leczniczym Acidum zoledronicum medac 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 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 T1H, 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 kwas zoledronowy zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych oraz po dopuszczeniu produktu do obrotu. Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz z literatury fachowej wskazują na większą częstość występowania martwicy kości szczęki w zależności od rodzaju nowotworu złośliwego (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi). W jednym z badań stwierdzono częstsze przypadki martwicy kości szczęki u pacjentów ze szpiczakiem w porównaniu z innymi rodzajami nowotworów (patrz punkt 5.1).

W przypadku pacjentów z niewyleczonymi uszkodzeniami tkanek miękkich w obrębie jamy ustnej należy opóźnić rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia, poza przypadkami, w których rozpoczęcie leczenia jest konieczne ze względów medycznych. U każdego pacjenta ze współwystępującymi czynnikami ryzyka zaleca się przeprowadzanie badania stomatologicznego i zastosowanie odpowiednich środków zapobiegawczych oraz przeprowadzenie analizy stosunku korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami.

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

- siła działania bisfosfonianu (większe ryzyko występuje po podaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko występuje w przypadku podania pozajelitowego) i dawka skumulowana bisfosfonianów;
- choroba nowotworowa, współwystępujące schorzenia (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenie), palenie tytoniu;
- Jednoczesne stosowanie innych terapii: chemioterapia, podawanie inhibitorów angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapia w obrębie głowy i szyi, leczenie kortykosteroidami;
- choroby zębów w przeszłości, nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcja zęba) i źle dopasowane protezy zębowe.

Należy zachęcić wszystkich pacjentów do utrzymywania higieny jamy ustnej, poddawania się regularnym kontrolom stomatologicznym oraz natychmiastowego zgłaszania jakichkolwiek objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból i opuchlizna lub niegojące się owrzodzenia i pojawienie się wydzieliny podczas leczenia produktem Acidum zoledronicum medac. Podczas leczenia należy szczególnie dokładnie rozważyć konieczność przeprowadzenia inwazyjnych zabiegów stomatologicznych; należy ich unikać w okresie bliskim 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 leczenia pacjentów, u których rozwinie się ONJ, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy z lekarzem prowadzącym oraz dentystą lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w leczeniu ONJ.

Należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia kwasem zoledronowym do momentu ustąpienia schorzenia i w miarę możliwości zniknięcia czynników ryzyka.

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 Acidum zoledronicum medac.

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 bisfosfonianami, w tym kwasem zoledronowym. Jednakże takie doniesienia nie były częste. Czas pojawienia się objawów może być różny od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy te łagodnieją po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórnym 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 przeciężenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

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

Hipokalcemia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Acidum zoledronicum medac zgłaszano występowanie hipokalcemii. Wtórnie do przypadków ciężkiej hipokalcemii zgłaszano występowanie arytmii serca i neurologicznych zdarzeń niepożądanych (w tym drgawek, niedoczulicy i tężyczki). Zgłaszano przypadki ciężkiej hipokalcemii, wymagające hospitalizacji. W niektórych przypadkach hipokalcemia może zagrażać życiu pacjenta (patrz punkt 4.8).

Zaleca się ostrożność podczas stosowania kwasu zoledronowego z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipokalcemię, ponieważ mogą one mieć synergiczne działanie skutkujące ciężką hipokalcemią (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem leczenia kwasem zoledronowym należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i skorygować istniejącą hipokalcemię. Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią suplementację wapniem i witaminą D.

Sód

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

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 kwasem zoledronowym należy również zwrócić uwagę na możliwość powstania hipomagnezemii.

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

Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy podaje się produkt leczniczy Acidum zoledronicum medac z antyangiogennymi produktami leczniczymi, ponieważ obserwowano zwiększenie częstotści

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 okresie ciąży. Badania nad wpływem kwasu zoledronowego na reprodukcję zwierząt wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Kwasu zoledronowego nie stosować w okresie ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić unikanie zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas zoledronowy przenika do mleka ludzkiego. Kwas zoledronowy jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Kwas zoledronowy badano na szczurach w poszukiwaniu możliwych działań niepożądanych na płodność rodziców i pokolenia F1. Obserwowano nasilenie farmakologicznych działań kwasu zoledronowego, co przypisywano hamującemu wpływowi na metabolizm wapnia w kościach, powodującemu hipokalcemię okołoporodową, skutek grupy bisfosfonianów, trudne porody i wcześniejsze zakończenie badania. Wyniki te wykluczyły możliwość definitywnego określenia wpływu kwasu zoledronowego na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często: Niezbyt często: Rzadko:	Niedokrwistość Trombocytopenia, leukopenia Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: Rzadko:	Reakcja nadwrażliwości Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: Rzadko:	Niepokój, zaburzenia snu Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Często: Niezbyt często: Bardzo rzadko:	Ból głowy Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, przeczulica, drżenie, senność Drgawki, niedoczulica i tężyczka (wtórne do hipokalcemii)
Zaburzenia oka	Często: Niezbyt często: Rzadko: Bardzo rzadko	Zapalenie spojówek Niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu Zapalenie błony naczyniowej oka Zapalenie nadtwardówki
Zaburzenia serca	Niezbyt często: Rzadko:	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienia tętnicze, migotanie przedsionków, niedociśnienie objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową Bradykardia, arytmia serca (wtórna do hipokalcemii)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często: Rzadko:	Duszność, kaszel, skurcz oskrzeli Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: Niezbyt często:	Nudności, wymioty, zmniejszony apetyt 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 rejestracyjnych kwasu zoledronowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z przerzutami do kości, częstość występowania zaburzeń czynności nerek (działań niepożądanych) podejrzewanych o związek z kwasem zoledronowym była następująca: szpiczak mnogi (3,2%), rak prostaty (3,1%), rak piersi (4,3%), płuc i inne nowotwory lite (3,2%). Do czynników mogących zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należy odwodnienie, współistniejące zaburzenia czynności nerek, wielokrotne cykle leczenia kwasem zoledronowym lub innymi bisfosfonianami, jak również jednoczesne stosowanie nefrotoksycznych produktów leczniczych lub krótszego czasu infuzji niż obecnie zalecany. U pacjentów, którzy przyjęli początkową dawkę lub pojedynczą dawkę wynoszącą 4 mg kwasu zoledronowego, zgłaszano pogorszenie czynności nerek, progresję do niewydolności nerek lub do dializowania (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki

Donoszono o przypadkach martwicy kości szczęki, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, leczonych produktami leczniczymi hamującymi resorpcję kości, takimi jak produkt leczniczy Acidum zoledronicum medac (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemoterapię i 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 podawane co 3 - 4 tygodnie pacjentom onkologicznym. Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków w tym jednym badaniu klinicznym nie jest znany.

Reakcja ostrej fazy

To działanie niepożądane polega na występowaniu zespołu objawów takich jak gorączka, bóle mięśni, ból głowy, bóle kończyn, nudności, wymioty, biegunka, bóle stawów i zapalenie stawów z obrzękiem. Czas wystąpienia reakcji ostrej fazy wynosi ≤ 3 dni po podaniu infuzji 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 produktu leczniczego Acidum zoledronicum medac w zatwierdzonych wskazaniach. Przegląd przypadków zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu dostarczył wystarczających dowodów na istnienie związku między leczeniem produktem leczniczym Acidum zoledronicum medac, zgłaszanymi zdarzeniami hipokalcemii a wtórnym rozwojem arytmii serca. Ponadto, zebrano dowody na istnienie związku między hipokalcemią a wtórnymi zdarzeniami neurologicznymi zgłaszanymi w tych przypadkach, w tym drgawkami, niedoczulicą i tężyczką (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z ostrym przedawkowaniem kwasu zoledronowego jest ograniczone. Zgłaszano niezamierzone podanie dawek wynoszących do 48 mg kwasu zoledronowego. Należy dokładnie monitorować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane (patrz punkt 4.2), ponieważ obserwowano zaburzenia czynności nerek (w tym niewydolność nerek) oraz nieprawidłowe stężenia elektrolitów w surowicy (w tym wapnia, fosforu i magnezu). W przypadku hipokalcemii należy podać glukonian wapnia w infuzji, zależnie od wskazań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej.

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 prostaty leczeni hormonalnie)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia kości</u>	
	kwask zoledronowy 4 mg	Placebo	kwask zoledronowy 4 mg	Placebo	kwask zoledronowy 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procent pacjentów z SREs (%)	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 prostaty)

	<u>Wszystkie SRE (+TIH)</u>		<u>Złamania*</u>		<u>Radioterapia kości</u>	
	kwask zoledronowy 4 mg	Placebo	kwask zoledronowy 4 mg	Placebo	kwask zoledronowy 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procent pacjentów z SREs (%)	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)

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

* Obejmuje złamania kręgow i inne

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

NR Nie osiągnięto

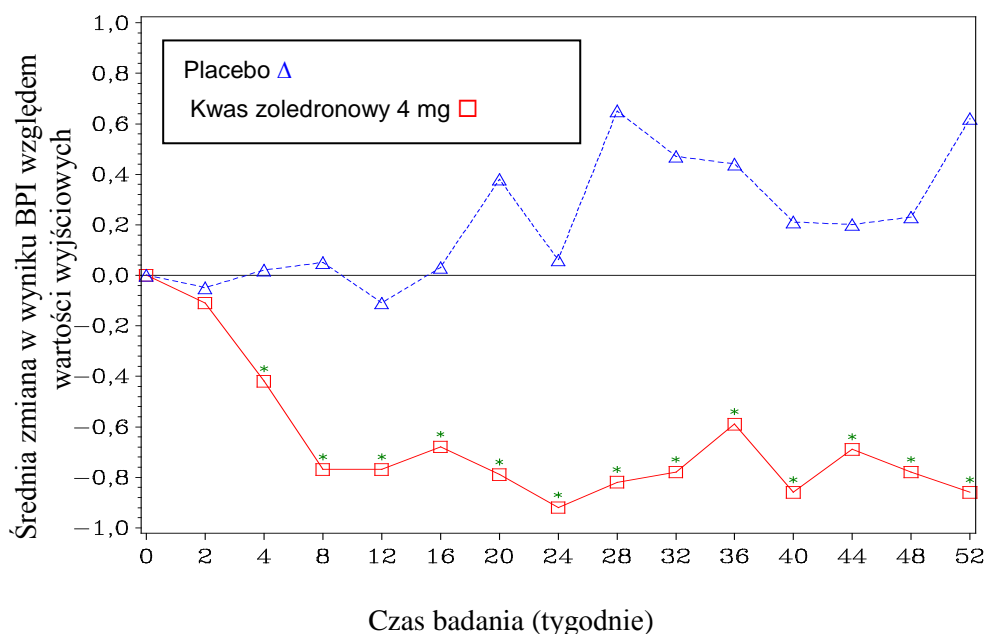
NA Nie dotyczy

Kwas zoledronowy w dawce 4 mg był również badany w podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 228 pacjentek z udokumentowanymi przerzutami raka piersi do kości, w celu oceny wpływu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg na wskaźnik częstości występowania powikłań kostnych, obliczanych jako całkowita liczba powikłań kostnych (z wyjątkiem hiperkalcemii oraz po uwzględnieniu wcześniejszych złamań) podzielona przez całkowity okres ryzyka. Pacjentki otrzymywały kwas zoledronowy w dawce 4 mg lub placebo co cztery tygodnie przez jeden rok. Dokonano równomiernego przydziału pacjentek do grupy kwasu zoledronowego lub do grupy placebo.

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

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

Rycina 1. Średnie zmiany w wyniku punktowym w skali BPI względem wartości wyjściowych. Statystycznie istotne różnice zaznaczono (* $p < 0,05$) dla porównania między grupami terapii (4 mg kwasu zoledronowego 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 3 491 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, wieloośrodkowych badań u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH). Skorygowane względem albumin stężenie wapnia w surowicy powracało szybciej do wartości prawidłowych w 4 dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawce 8 mg i w 7. dniu leczenia kwasem zoledronowym w dawkach 4 mg i 8 mg. Obserwowano następujący odsetek odpowiedzi:

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

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

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

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

W badaniach klinicznych wykonanych u pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową (TIH) ogólny profil bezpieczeństwa stosowania (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 roku do 17 lat

Działanie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym w leczeniu dzieci (w wieku od 1 roku do 17 lat) z ciężką wrodzoną łamliwością kości (typu I, III i IV) porównano z działaniem pamidronianu po podaniu dożylnym w jednym międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu z udziałem odpowiednio 74 i 76 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych. Okres leczenia w tym badaniu wynosił 12 miesięcy i był poprzedzony 4 do 9 tygodniowym okresem kwalifikacji, podczas którego dzieci przyjmowały witaminę D i wapń pierwiastkowy przez co najmniej 2 tygodnie. W badaniu klinicznym dzieciom w wieku od 1 do < 3 lat podawano 0,025 mg kwasu zoledronowego na kg mc. (maksymalnie do 0,35 mg na pojedynczą dawkę), co 3 miesiące. Pacjenci w wieku od 3 do 17 lat otrzymywali 0,05 mg kwasu zoledronowego na kg mc. (maksymalnie do 0,83 mg na pojedynczą dawkę), co 3 miesiące. Fazę rozszerzoną badania przeprowadzono w celu oceny długotrwałego ogólnego bezpieczeństwa stosowania 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 obserwowanych u tej grupy pacjentów były podobne do działań niepożądanych obserwowanych wcześniej u dorosłych z zaawansowanym rakiem kości (patrz punkt 4.8). Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 7 pogrupowano według częstości występowania. Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego kwas zoledronowy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową i zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W grupie 64 pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości, stosowano kwas zoledronowy w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg w pojedynczej lub wielokrotnej 5-minutowej i 15-minutowej infuzji, uzyskując niezależnie od podanej dawki leku następujące dane farmakokinetyczne.

Dystrybucja

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

Eliminacja kwasu zoledronowego z organizmu po podaniu dożylnym odbywa się trójfazowo: w formie szybkiego, dwufazowego usuwania leku z krążenia ogólnego z okresem półtrwania $t_{1/2\alpha}$ wynoszącym 0,24 godziny i $t_{1/2\beta}$ 1,87 godziny, po którym następuje długa faza eliminacji z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji $t_{1/2\gamma}$ wynoszącym 146 godzin. Nie stwierdzono kumulacji leku kwasu zoledronowego w osoczu po wielokrotnym podaniu co 28 dni. Kwas zoledronowy nie jest metabolizowany i wydalana się przez nerki w formie niezmiennionej. W ciągu pierwszych 24 godzin, 39 ± 16 % podanej dawki leku pojawia się w moczu, podczas gdy pozostała część wiąże się przede wszystkim z tkanką kostną. Z kości lek uwalnia się bardzo powoli do krążenia ogólnego i jest wydalany przez nerki. Całkowity klirens leku wynosi $5,04 \pm 2,5$ l/godz. i jest niezależny od dawki, płci, wieku, rasy i masy ciała. Przedłużenie czasu infuzji z 5 minut do 15 minut spowodowało zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec infuzji o 30 %, ale nie miało wpływu na powierzchnię pola pod krzywą w układzie stężenie w osoczu względem czasu.

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

W badaniu *in vitro* kwas zoledronowy wykazywał słabe powinowactwo do elementów morfotycznych krwi ludzkiej, przy średnim stosunku stężeń krwi do osocza wynoszącym 0,59 w zakresie stężeń od 30 ng/ml do 5 000 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 2 000 ng/ml.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego był skorelowany z klirensem kreatyniny. Klirens nerkowy stanowi 75 ± 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.

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 dorosłych po podaniu podobnej dawki w mg/kg mc. Wiek, masa ciała, płeć i klirens kreatyniny wydają się nie mieć wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na kwas zoledronowy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Największa pojedyncza dawka 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 rozród

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

Ten produkt leczniczy nie może mieć kontaktu z żadnymi roztworami zawierającymi wapń i nie może być mieszany lub podawany dożylnie z żadnym innym produktem leczniczym przez tę samą linię infuzyjną.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta butelka: 3 lata.

Po pierwszym otwarciu: wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu po przygotowaniu do użycia przez 4 dni w temperaturze 2-8°C i 25°C.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu po rozcieńczeniu, w butekach szklanych, liniach i workach infuzyjnych wykonanych z polietylenu, polichlorku winylu i polipropylenu (napęcznionych roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub 5% m/v roztworem glukozy), przez 96 godzin w temperaturze 2-8°C i 25°C.

Po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy natychmiast zużyć. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. W warunkach normalnych produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2–8°C, chyba że rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna butelka ze szkła typu I, z zatyczką z gumy halobutylowej powlekaną fluoropolimerem, z kapsłem aluminiowym z usuwalnym fragmentem. Produkt

Każda fiolka zawiera 100 ml roztworu.

Acidum zoledronicum medac dostarczany jest w opakowaniach zawierających 1 butelkę, lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 4 pudełka tekturowe, z których każde zawiera 1 butelkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Dodatkowe informacje dotyczące postępowania z produktem leczniczym Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do wstrzykiwań, w tym wskazówki dotyczące przygotowania zmniejszonych dawek korzystając z gotowych do użytku butelek z produktem leczniczym Acidum zoledronicum medac 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 Acidum zoledronicum medac do kanalizacji.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/779/004

EU/1/12/779/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 sierpnia 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI 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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

kwask zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 butelka 100 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

Okres ważności produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz ulotka dla pacjenta.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/779/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH (BEZ „BLUE BOX”)

PUDEŁKO KARTONOWE NA 1 BUTELKĘ, JAKO CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 4 BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 butelka 100 ml. Składowa opakowania zbiorczego. Nie sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Okres ważności produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz ulotka dla pacjenta.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/779/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

OZNAKOWANIE BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

100 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OZNAKOWANIE NA PRZEŹROCZYSTEJ FOLII OPAKOWANIE ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 4 BUTELKI (W TYM „BLUE BOX”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

Opakowanie zbiorcze: 4 x 1 butelka 100 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/779/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

kwas zoledronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku Acidum zoledronicum medac, 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 Acidum zoledronicum medac i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Acidum zoledronicum medac
3. Jak stosować lek Acidum zoledronicum medac
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Acidum zoledronicum medac
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Acidum zoledronicum medac i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną w leku Acidum zoledronicum medac 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 Acidum zoledronicum medac

Należy stosować się do wszystkich zaleceń lekarza.

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

Kiedy nie należy stosować leku Acidum zoledronicum medac:

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Acidum zoledronicum medac należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub występowały **dolegliwości nerek**;
- jeśli u pacjenta występuje lub występował **ból, obrzęk lub zdrętwienie** szczęki, uczucie ciężkości szczęki lub ruszania się zębów. Lekarz może zalecić badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem leczenia lekiem Acidum zoledronicum medac;
- jeśli pacjent jest w trakcie **leczenia stomatologicznego** albo zamierza poddać się zabiegowi chirurgii szczękowej; należy wówczas poinformować stomatologa o przyjmowaniu leku Acidum zoledronicum medac oraz lekarza prowadzącego o leczeniu stomatologicznym.

Podczas leczenia lekiem Acidum zoledronicum medac pacjent powinien utrzymywać higienę jamy ustnej (włączając w to regularne szczotkowanie zębów) i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek problemów w obrębie ust lub z zębami, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, niegojące się rany oraz pojawienie się wydzielin, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem oraz stomatologiem. Mogą być to oznaki choroby nazywanej martwicą kości szczęki.

Ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki może być wyższe u pacjentów poddających się równoczesnemu leczeniu metodami takimi jak chemoterapia i (lub) radioterapia, przyjmujących leki steroidowe, poddających się zabiegom chirurgii szczękowej, niepoddających się opiece stomatologicznej, z chorobą dziąseł, palących tytoń lub uprzednio leczonych bisfosfonianami (leki stosowane w leczeniu lub zapobieganiu zaburzeniom kości).

U pacjentów otrzymujących lek Acidum zoledronicum medac 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 Acidum zoledronicum medac. Pacjent otrzyma odpowiednie suplementy wapnia i witaminy D.

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi

Lek Acidum zoledronicum medac 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 Acidum zoledronicum medac u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Acidum zoledronicum medac 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 stosowaniu:

- antybiotyków z grupy aminoglikozydów (leki stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń), kalcytoniny (leku stosowanego w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej i hiperkalcemii), pętlowych leków moczopędnych (leków stosowanych w leczeniu dużego ciśnienia krwi i obrzęków) oraz innych leków zmniejszających stężenie wapnia, ponieważ stosowanie ich w skojarzeniu z bisfosfonianami może powodować nadmierne zmniejszenie stężenia wapnia we krwi;
- talidomidu (leku stosowanego w leczeniu pewnych nowotworów krwi z zajęciem kości) lub innych leków, które mogą być szkodliwe dla nerek;
- innych leków, które również zawierają kwas zoledronowy i są stosowane w leczeniu osteoporozy i innych nienowotworowych chorób kości lub innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków przyjmowanych z lekiem Acidum zoledronicum medac nie są znane;

- leków antyangiogennych (stosowanych w leczeniu raka), ponieważ jednoczesne podawanie ich z kwasem zoledronowym było związane ze zwiększonym ryzykiem martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*).

Ciąża i karmienie piersią

Leku Acidum zoledronicum medac nie należy stosować w okresie ciąży. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

Leku Acidum zoledronicum medac nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Acidum zoledronicum medac zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu“.

3. Jak stosować lek Acidum zoledronicum medac

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

W jakiej dawce stosuje się lek Acidum zoledronicum medac

- Zalecana dawka pojedyncza 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 Acidum zoledronicum medac

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

Jak stosuje się lek Acidum zoledronicum medac

- Lek Acidum zoledronicum medac 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 Acidum zoledronicum medac

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 któregośkolwiek z następujących działań niepożądanych:

Często: może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10

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

Niezbyt często: może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100

- Ból w jamie ustnej, ból zębów i (lub) szczęki, obrzęk lub niegojące się owrzodzenia w jamie ustnej lub pojawienie się wydzieliny, zdrętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, lub ruszanie się zębów. Mogą to być objawy uszkodzenia kości w szczęce (martwica kości). W czasie leczenia lekiem Acidum zoledronicum medac oraz po zakończeniu leczenia, w przypadku wystąpienia takich objawów 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 1 000

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

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

- Jako następstwo małego stężenia wapnia: napady padaczkowe, drętwienie i tężyżka (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 Acidum zoledronicum medac.

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, zaburzenia snu, zaburzenia smaku, drżenie, mrowienie i drętwienie rąk lub stóp, biegunka, ból brzucha i suchość w jamie ustnej;
- mała liczba białych krwinek i płytek krwi;
- małe stężenie magnezu i potasu we krwi. Lekarz będzie to kontrolował i zleci niezbędne badania;
- zwiększenie masy ciała;
- nasilone pocenie;
- senność;
- nieostre widzenie, łzawienie oczu, wrażliwość oczu na światło;
- nagłe uczucie zimna z omdleniem, zwiótczeniem ciała lub zapaścią;
- trudność w oddychaniu, z sapaniem i kaszlem;
- pokrzywka.

Rzadko: może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000

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

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

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Acidum zoledronicum medac

Lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarca są poinformowani o tym, jak przechowywać lek Acidum zoledronicum medac (patrz punkt 6).

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Acidum zoledronicum medac

- Substancją czynną leku jest kwas zoledronowy. Jedna butelka zawiera 4 mg kwasu zoledronowego.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Acidum zoledronicum medac i co zawiera opakowanie

Lek Acidum zoledronicum medac jest dostarczany w postaci roztworu do infuzji w bezbarwnych butelkach ze szkła (typu I), o pojemności 100 ml, z gumowym korkiem (guma halobutyłowa powlekana fluoropolimerem) i kapslem z usuwalnym fragmentem (wykonanym z aluminium i polipropylenu). Jedna butelka zawiera 100 ml roztworu.

Lek Acidum zoledronicum medac jest dostarczany w opakowaniach zawierających 1 butelkę lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 4 opakowania jednostkowe, z których każde zawiera 1 butelkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

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

Jak przygotowywać i podawać lek Acidum zoledronicum medac

- Lek Acidum zoledronicum medac 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 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, roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć po pierwszym otwarciu. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi podmiot prowadzący leczenie, a roztwór jest trwały nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C, pod warunkiem, że rozcieńczenie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych jałowych warunkach. Następnie, przed podaniem schłodzony roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.
- Roztwór zawierający kwas zoledronowy nie może być dalej rozcieńczany lub mieszany z innymi roztworami do infuzji. Lek podaje się w 15-minutowej infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną. Stan nawodnienia pacjenta należy ocenić przed każdym podaniem leku Acidum zoledronicum medac, aby zapewnić odpowiednie nawodnienie.
- Lek Acidum zoledronicum medac 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. Należy odlać z butelki wskazaną objętość roztworu Acidum zoledronicum medac i zastąpić ją taką samą ilością jałowego roztworu sodu chlorku do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), lub 5% w/v roztworu glukozy do wstrzykiwań.

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

Tabela 1: Przygotowanie zmniejszonych dawek leku Acidum zoledronicum medac 4 mg/100 ml roztwór do infuzji

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

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

- Badania dotyczące stosowania butelek szklanych, jak również wielu innych rodzajów worków i lini infuzyjnych wykonanych z polichlorku winylu, polietylenu i polipropylenu (napełnione roztworem sodu chlorku do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) lub 5% m/v roztworem glukozy), nie wykazały niezgodności farmaceutycznych z kwasem zoledronowym.
- Ponieważ dane dotyczące zgodności leku Acidum zoledronicum medac z innymi stosowanymi dożylnie lekami nie są dostępne, nie należy łączyć go z innymi lekami. Roztwór leku Acidum zoledronicum medac należy podawać zawsze w oddzielnym zestawie do infuzji.

Jak przechowywać lek Acidum zoledronicum medac

- Lek Acidum zoledronicum medac należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować leku Acidum zoledronicum medac po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i opakowaniu po: EXP.
- Przygotowany do użycia, rozcieńczony roztwór do infuzji leku Acidum zoledronicum medac najlepiej natychmiast zużyć. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, należy go przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C, a za warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik.
- Całkowity czas od rozcieńczenia, obejmujący przechowywanie w lodówce do zakończenia podawania nie może przekraczać 96 godzin.
- Nie zamrażać.