

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aclasta 5 mg 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 kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy

- u kobiet po menopauzie
- u dorosłych mężczyzn

u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, w tym pacjentów, którzy przebyli ostatnio niskoenergetyczne złamanie szyjki kości udowej.

Leczenie osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo

- u kobiet po menopauzie,
- u dorosłych mężczyzn,

u których występuje zwiększone ryzyko złamań.

Leczenie choroby Pageta kości u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed podaniem produktu Aclasta 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 Aclasta zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D.

Osteoporoza

W leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, osteoporozy u mężczyzn oraz w leczeniu osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo, zalecana dawka leku to podawana raz na rok, pojedyncza infuzja dożylna 5 mg produktu Aclasta.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Aclasta, zwłaszcza po upływie co najmniej

5 lat terapii.

U pacjentów z ostatnio przebyłym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie infuzji produktu Aclasta po co najmniej 2 tygodniach od wygojenia złamania szyjki kości udowej (patrz punkt 5.1). U pacjentów z ostatnio przebyłym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie doustnie lub domięśniowo nasycającej dawki witaminy D wynoszącej od 50 000 do 125 000 j.m. przed pierwszą infuzją produktu Aclasta.

Choroba Pageta

W przypadku choroby Pageta, produkt Aclasta powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy, którzy posiadają doświadczenie w leczeniu choroby Pageta kości. Zalecana dawka to pojedyncza infuzja dożylna, zawierająca 5 mg produktu Aclasta. Szczególnie zaleca się, by pacjenci z chorobą Pageta przynajmniej przez pierwszych 10 dni po podaniu produktu Aclasta 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 produktu Aclasta w chorobie Pageta obserwowano wydłużony okres remisji u pacjentów, u których wystąpiła reakcja na leczenie. Ponowne leczenie obejmuje dodatkową infuzję dożylną produktu Aclasta 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 produktu Aclasta 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 ≥ 35 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 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 Aclasta 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 Aclasta jest podawany przez wentylowany zestaw do powolnej infuzji ze stałą szybkością. Czas infuzji nie powinien być krótszy niż 15 minut. Sposób podawania produktu Aclasta w infuzji, patrz punkt 6.6.

Pacjenci, którym podano produkt leczniczy Aclasta powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek z bisfosfonianów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z hipokalcemią (patrz punkt 4.4).

- Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensem kreatyniny <35 ml/min (patrz punkt 4.4).
- Cięża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność nerek

Stosowanie produktu Aclasta 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 produktu Aclasta 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 produktu Aclasta. 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 Aclasta 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 produkt Aclasta razem z innymi produktami leczniczymi, które mogą wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.5).
- Przed podaniem produktu Aclasta pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów przyjmujących leki moczopędne.
- Pojedyncza dawka produktu Aclasta 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 produktem Aclasta (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 produktu Aclasta (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia produktem Aclasta zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D. Ponadto, szczególnie zaleca się, by pacjenci z chorobą Pageta leczeni produktem Aclasta, 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 produktu Aclasta.

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 (ang. ONJ - osteonecrosis of the jaw)

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Aclasta 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 Aclasta 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 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.

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 Aclasta.

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 Aclasta. 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

Inne produkty lecznicze zawierające kwas zoledronowy jako substancję czynną są dostępne we wskazaniach onkologicznych. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Aclasta nie powinni otrzymywać tych produktów leczniczych jednocześnie z innymi bisfosfonianami, ponieważ skutek jednoczesnego stosowania tych produktów nie jest znany.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 100 ml roztworu znajdujących się w fiolece produktu leczniczego Aclasta, tzn., że zasadniczo jest „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 wydalone są przez nerki, może się zwiększyć.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie zaleca się stosowania produktu Aclasta u kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Produkt leczniczy Aclasta jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3). Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ kwasu zoledronowego na reprodukcję w tym występowanie wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Aclasta jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany z mlekiem.

Płodność

Potencjalny niekorzystny wpływ kwasu zoledronowego na płodność w pokoleniu rodziców i pokoleniu F1 oceniano u szczurów. Objawiał się on nadmiernym działaniem farmakologicznym, którego występowanie kojarzono z hamowaniem przez związek procesu uwalniania wapnia z kości. Skutkowało to hipokalcemią okołoporodową, efektem wspólnym dla całej grupy bisfosfonianów, trudnym porodem oraz wczesnym zakończeniem badania. Wyniki te uniemożliwiły określenie ostatecznego wpływu produktu Aclasta na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, mogą wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Niezbyt często</i>	Grypa, zapalenie nosogardzieli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Niezbyt często</i>	Anemia
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Nieznana**</i>	Reakcje nadwrażliwości, w tym rzadkie przypadki skurczu oskrzeli, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, oraz bardzo rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej/szoku anafilaktycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i> <i>Rzadko</i>	Hipokalcemia* Zmniejszony apetyt Hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	<i>Niezbyt często</i>	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Ból głowy, zawroty głowy Letarg, parestezje, senność, drżenie, omdlenia, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i> <i>Rzadko</i> <i>Nieznana**</i>	Przekrwienie oka Zapalenie spojówek, ból oka Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki, zapalenie tęczówki Zapalenie twardówki oraz stan zapalny w obrębie oczodołu
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Niezbyt często</i>	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Migotanie przedsionków Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często</i> <i>Nieznana**</i>	Nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy Niedociśnienie tętnicze (u niektórych pacjentów rozpoznano wcześniej czynniki ryzyka)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często</i>	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Nudności, wymioty, biegunka Niestrawność, 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	<i>Niezbyt często</i>	Wysypka, nadmierne pocenie się, świąd, rumień

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i>	Ból mięśni, ból stawów, ból kości, ból pleców, ból kończyn
	<i>Niezbyt często</i>	Ból szyi, sztywność mięśniowo-szkieletowa, obrzęk stawów, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni
	<i>Rzadko</i>	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej † (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów)
	<i>Bardzo rzadko</i>	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)
	<i>Nieznana**</i>	Martwica kości szczęki (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Efekt klasy)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, częstomocz, białkomocz
	<i>Nieznana**</i>	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	<i>Bardzo często</i>	Gorączka
	<i>Często</i>	Objawy grypopodobne, dreszcze, uczucie zmęczenia, osłabienie, ból, złe samopoczucie, reakcje w miejscu podania
	<i>Niezbyt często</i>	Obrzęk obwodowy, uczucie pragnienia, reakcja fazy ostrej, pozasercowy ból w klatce piersiowej
	<i>Nieznana**</i>	Odwodnienie wtórne do reakcji ostrej fazy (objawów pojawiających się po podaniu leku, takich jak: gorączka, wymioty lub biegunka)
Badania diagnostyczne	<i>Często</i>	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego
	<i>Niezbyt często</i>	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 odpowiednio 2,5% (96 spośród 3 862) i 1,9% (75 spośród 3 852) pacjentów otrzymujących produkt Aclasta i placebo. Liczba ciężkich działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków była zwiększona u pacjentów otrzymujących produkt Aclasta (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 produktu Aclasta (2,6%) i placebo (2,1%). Całkowita częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących migotania przedsionków wynosiła 1,3% dla produktu Aclasta 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 produktu Aclasta i w grupie placebo w okresie 3 lat. Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w okresie 10 dni u 1,8% pacjentów leczonych produktem Aclasta 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 produktu Aclasta. 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 produktem Aclasta, 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 produktem Aclasta 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 przebyłym 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 przebyłym ostatnio złamaniu szyjki kości udowej nie oznaczano rutynowo stężenia witaminy D, jednak większość pacjentów otrzymała nasycającą dawkę witaminy D przed podaniem produktu Aclasta (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

(patrz punkt 4.4). W dużym badaniu klinicznym z udziałem 7 736 pacjentów, martwicę kości szczęki zgłoszono u jednego pacjenta leczonego produktem Aclasta oraz u jednego pacjenta otrzymującego placebo. Przypadki martwicy kości szczęki zgłaszano po wprowadzeniu produktu leczniczego Aclasta do obrotu.

Reakcje ostrej fazy

Całkowity odsetek pacjentów, którzy zgłaszali reakcje ostrej fazy lub objawy po podaniu produktu leczniczego Aclasta (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 Aclasta. 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 Aclasta. 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 nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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: Leki stosowane w chorobach układu kostnego, 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 farnezyli 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 farnezyli (FPP) i silnemu powinowactwu do minerałów kości.

Leczenie produktem Aclasta gwałtownie zmniejszyło 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 powtórny podaniu leku po upływie roku.

Skuteczność kliniczna w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie (PFT)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Aclasta w dawce 5 mg podawanej raz na rok przez 3 kolejne lata wykazano u kobiet po menopauzie (u 7 736 kobiet w wieku 65-89 lat) spełniających jedno z następujących kryteriów: wartość wskaźnika gęstości mineralnej kości – BMD (ang. bone mineral density) T-score szyjki kości udowej $\leq -1,5$ oraz przynajmniej dwa łagodne lub jedno umiarkowane, istniejące złamanie(a) kręgu; lub wartość wskaźnika BMD T-score szyjki kości udowej $\leq -2,5$ z lub bez dowodów na istniejące złamanie(a) kręgu. 85% pacjentek nie było wcześniej leczonych bisfosfonianami. Kobiety badane w kierunku złamań kręgow nie otrzymywały innego, dodatkowego leczenia przeciwko osteoporozie, co było dopuszczalne w przypadku kobiet ocenianych pod kątem złamań szyjki kości udowej i wszelkich innych złamań klinicznych. Do jednocześnie podawanych leków na osteoporozę należały: kalcytonina, raloksyfen, tamoksyfen, hormonalna terapia zastępcza, tibolon; wyłączono jednak inne bisfosfoniany. Wszystkie kobiety otrzymywały wapń pierwiastkowy w dawce 1 000 do 1 500 mg oraz 400-1 200 j.m. witaminy D na dobę.

Wpływ na morfometryczne złamania kręgow

Produkt Aclasta znacznie zmniejszył częstość występowania jednego lub więcej nowych złamań kręgow w okresie trzech lat, co jest widoczne już po roku od podania pierwszej dawki (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Podsumowanie skuteczności względem złamań kręgow w miesiącu 12, 24 i 36

Wynik	Aclasta (%)	Placebo (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-2 lata)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-3 lata)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

U pacjentów w wieku 75 lat i starszych, którzy leczeni byli produktem Aclasta wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow o 60% w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo (p<0,0001).

Wpływ leku na złamania szyjki kości udowej

Produkt Aclasta wykazał utrzymujące się przez okres 3 lat działanie, które skutkowało 41% zmniejszeniem ryzyka złamań szyjki kości udowej (95% CI, 17% do 58%). Częstość występowania złamań szyjki kości udowej wynosiła 1,44% wśród pacjentów leczonych produktem Aclasta w porównaniu do 2,49% wśród osób otrzymujących placebo. U pacjentów nie stosujących uprzednio

bisfosfonianów ryzyko zmniejszyło się o 51%, a u pacjentów stosujących jednocześnie leczenie przeciw osteoporozie o 42%.

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Wszystkie złamania kliniczne weryfikowano na podstawie badań radiologicznych i (lub) danych klinicznych. Podsumowanie wyników tych badań przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Porównanie częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych w okresie 3 lat w zależności od leczenia

Wynik	Aclasta (N=3 875) częstość występowania zdarzeń (%)	Placebo (N=3,861) częstość występowania zdarzeń (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Wszelkie złamania kliniczne (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliniczne złamania kręgow (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Złamania bez udziału kręgow (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

* wartość p <0,001, **wartość p <0,0001
 (1) Z wyłączeniem złamań palców rąk, nóg i złamań kości twarzy
 (2) W tym kliniczne złamania kręgow piersiowych i lędźwiowych

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

Produkt Aclasta istotnie zwiększał BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, szyjki kości udowej oraz nasady dalszej kości promieniowej w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych (6, 12, 24 i 36 miesięcy). Leczenie produktem Aclasta spowodowało 6,7% zwiększenie wartości BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, 6,0% całej kości biodrowej, 5,1% szyjki kości udowej, oraz 3,2% nasady dalszej kości promieniowej w okresie 3 lat w porównaniu z placebo.

Badanie histologiczne kości

U 152 pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną leczonych produktem Aclasta (N=82) lub placebo (N=70) wykonano biopsję grzebienia biodrowego rok po trzeciej corocznej dawce. Analiza histomorfometryczna wykazała zmniejszenie obrotu kostnego o 63%. U pacjentek leczonych produktem Aclasta nie wykryto demineralizacji kości, zwłóknienia szpiku ani nieprawidłowego utkania kości. Po znakowaniu tetracykliną związek ten był wykrywalny we wszystkich 82 biopsjach uzyskanych od pacjentek otrzymujących produkt Aclasta z wyjątkiem jednej. Analiza wyniku tomografii mikrokomputerowej (μ CT) wykazała zwiększoną objętość kości beleczkowej oraz zachowanie beleczkowatej struktury kości u pacjentek leczonych produktem Aclasta w porównaniu z placebo.

Markery obrotu kostnego

W podgrupach pacjentek o liczebności od 517 do 1 246 przez cały czas trwania badania okresowo oceniano aktywność specyficzną dla kości fosfatazy alkalicznej (BSAP), stężenie N-końcowego propeptydu kolagenu typu I (PINP) w surowicy oraz stężenie beta-C-telopeptydów (b-CTX) w surowicy. Leczenie produktem Aclasta w dawce 5 mg raz na rok spowodowało znaczne zmniejszenie BSAP, o 30% względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach, które utrzymywało się na poziomie 28% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Wartości PINP były istotnie zmniejszone, o 61% poniżej wartości wyjściowych po 12 miesiącach i utrzymywały się na poziomie 52% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Wartości stężenia b-CTX były znacznie zmniejszone, o 61% poniżej wartości wyjściowych po 12 miesiącach i utrzymały się na poziomie 55% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Przez cały ten czas markery obrotu kostnego pozostawały w zakresie wartości właściwych dla kobiet przed menopauzą pod koniec każdego roku leczenia. Wielokrotne dawkowanie nie spowodowało dalszego zmniejszenia poziomu markerów obrotu kostnego.

Wpływ na wzrost

W trzyletnim badaniu dotyczącym osteoporozy mierzono raz w roku wzrost w pozycji stojącej przy pomocy stadiometru. W grupie produktu Aclasta obserwowano utratę wzrostu mniejszą o około 2,5 mm w porównaniu z placebo (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Liczba dni niesprawności

Produkt Aclasta znacznie zmniejszył średnią liczbę dni ograniczonej aktywności oraz liczbę dni leżenia w łóżku z powodu bólu pleców odpowiednio o 17,9 dni i 11,3 dni w porównaniu z placebo, oraz znacznie zmniejszył średnią liczbę dni ograniczonej aktywności oraz liczbę dni leżenia w łóżku z powodu złamań odpowiednio o 2,9 dni i 0,5 dnia w porównaniu z placebo ($p < 0,01$ we wszystkich przypadkach).

Skuteczność kliniczna w leczeniu osteoporozy u pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku złamania po ostatnio przeżytym złamaniu szyjki kości udowej (RFT)

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań, w tym złamań kręgow, złamań kości innych niż kręgi i złamań szyjki kości udowej oceniano u 2 127 mężczyzn i kobiet w wieku 50-95 lat (średni wiek 74,5 lat) z ostatnio przeżytym (w okresie minionych 90 dni) niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej. Obserwacja pacjentów trwała średnio 2 lata i w tym czasie pacjenci przyjmowali leczenie (Aclasta). Około 42% pacjentów uzyskało wartość BMD szyjki kości udowej T-score poniżej -2,5%, a około 45% pacjentów uzyskało wartość BMD szyjki kości udowej T-score powyżej -2,5%. Produkt Aclasta podawano raz na rok aż do czasu, gdy u co najmniej 211 pacjentów z badanej populacji wystąpiło potwierdzone jawne klinicznie złamanie. Stężenia witaminy D nie były rutynowo oznaczane, jednak 2 tygodnie przed infuzją większość pacjentów otrzymała nasycającą dawkę witaminy D (50 000 do 125 000 j.m. doustnie lub domięśniowo). Wszyscy uczestnicy badania otrzymali od 1 000 do 1 500 mg wapnia pierwiastkowego w skojarzeniu z suplementacją 800 do 1200 j.m. witaminy D na dobę. Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów otrzymało infuzję dwa lub więcej tygodni po zagojeniu się złamania szyjki kości udowej a średni czas, po jakim wykonano infuzję wynosił około sześciu tygodni po zagojeniu się złamania szyjki kości udowej. Pierwszorzędową zmienną skuteczności była częstość występowania jawnych klinicznie złamań w czasie trwania badania.

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Wskaźniki częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4 Porównanie częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych

Wynik	Aclasta (N=1 065) częstość występowania zdarzeń (%)	Placebo (N=1 062) częstość występowania zdarzeń (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Wszelkie złamania kliniczne (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliniczne złamania kręgow (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Złamania bez udziału kręgow (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*

* wartość $p < 0,05$, ** wartość $p < 0,01$
(1) Z wyłączeniem złamań palców rąk, nóg i złamań kości twarzy
(2) W tym kliniczne złamania kręgow piersiowych i lędźwiowych

Badanie nie zostało zaprojektowane w celu określenia znaczących różnic w złamaniach szyjki kości udowej, jednakże zaobserwowano tendencję polegającą na zmniejszeniu liczby nowych złamań szyjki kości udowej.

Śmiertelność całkowita wyniosła 10% (101 pacjentów) w grupie produktu Aclasta w porównaniu do 13% (141 pacjentów) w grupie placebo. Wynik ten odpowiada 28% zmniejszeniu ryzyka śmiertelności całkowitej ($p=0,01$).

Częstość występowania opóźnień gojenia po złamaniu szyjki kości udowej była porównywalna pomiędzy produktem Aclasta (34 [3,2%]) i placebo (29 [2,7%]).

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

W badaniu HORIZON-RFT leczenie produktem Aclasta istotnie zwiększało BMD całej kości biodrowej i szyjki kości udowej w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych. Leczenie produktem Aclasta spowodowało 5,4% zwiększenie wartości BMD całej kości biodrowej, oraz 4,3% zwiększenie wartości BMD szyjki kości udowej w okresie 24 miesięcy w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna u mężczyzn

Do badania HORIZON-RFT zrandomizowano 508 mężczyzn, a u 185 pacjentów wskaźnik BMD oceniano po 24 miesiącach. Po 24 miesiącach podobne, znamienne 3,6% zwiększenie BMD całej kości biodrowej obserwowano u pacjentów leczonych produktem Aclasta w porównaniu z działaniami obserwowanymi u kobiet po menopauzie w badaniu HORIZON-PFT. Moc statystyczna badania była niewystarczająca, by wykazać zmniejszenie liczby jawnych klinicznie złamań u mężczyzn; częstość występowania złamań klinicznych wynosiła 7,5% u mężczyzn leczonych produktem Aclasta w porównaniu do 8,7% otrzymujących placebo.

W innym badaniu z udziałem mężczyzn (badanie CZOL446M2308) coroczna infuzja produktu Aclasta okazała się nie gorsza niż cotygodniowe dawki alendronianu, w odniesieniu do procentowej zmiany w BMD odcinka lędźwiowego po 24 miesiącach względem wartości wyjściowych.

Skuteczność kliniczna w osteoporozie związanej z długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Aclasta w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie związanej z długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo zostały ocenione w randomizowanym, wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, stratyfikowanym, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu z udziałem 833 mężczyzn i kobiet w wieku 18-85 lat (średni wiek dla mężczyzn wynosił 56,4 lata, dla kobiet 53,5 lata) leczonych prednisonem podawanym doustnie w dawce $>7,5$ mg/dobę (lub równoważnikiem). Pacjentów stratyfikowano w zależności od długości czasu stosowania glikokortykosteroidów przed randomizacją (≤ 3 miesięcy i > 3 miesięcy). Badanie prowadzono przez rok. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej pojedynczą infuzję produktu Aclasta 5 mg lub ryzedronian podawany doustnie w dawce 5 mg na dobę przez rok. Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację w postaci 1 000 mg wapnia i 400 – 1 000 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność została potwierdzona, w przypadku gdy warunek nie mniejszej skuteczności („non-inferiority”) został spełniony po kolei, odpowiednio w podgrupie leczenia i podgrupie profilaktyki, w związku z procentem zmiany w BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 12 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie glikokortykosteroidów przez rok trwania badania.

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

Zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej po 12 miesiącach był istotnie większy w grupie osób leczonych produktem Aclasta w porównaniu do przyjmujących ryzedronian ($p<0,03$ we wszystkich przypadkach). U pacjentów z podgrupy otrzymującej glikokortykosteroidy przez okres dłuższy niż 3 miesiące przed randomizacją, produkt Aclasta spowodował zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o 4,06%, podczas gdy ryzedronian o 2,71% (średnia różnica: 1,36% ; $p<0,001$). U pacjentów z podgrupy otrzymującej glikokortykosteroidy przez 3 miesiące lub krócej przed randomizacją, produkt Aclasta spowodował zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o 2,60%, podczas gdy ryzedronian o 0,64%

(średnia różnica: 1,96% ; $p < 0,001$). Moc statystyczna badania była niewystarczająca by wykazać zmniejszenie liczby jawnych klinicznie złamań w porównaniu z ryzedronianem. W grupie pacjentów leczonych produktem Aclasta odnotowano 8 złamań, w porównaniu z 7 złamaniami w grupie pacjentów leczonych ryzedronianem ($p = 0,8055$).

Skuteczność kliniczna w leczeniu choroby Pageta kości

Działanie produktu Aclasta 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 produkt Aclasta 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 produkt Aclasta 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 produkt Aclasta 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 produktem Aclasta i którzy później doświadczyli nawrotu choroby w przedłużonej fazie follow-up było ponownie leczonych produktem Aclasta 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 uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Aclasta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Paget'a kości, osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, osteoporozy u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań oraz w celu zapobieżenia złamaniom u kobiet i mężczyzn, którzy przebyli złamanie szyjki kości udowej (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 wydalanie 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 osoczowego 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 leku 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 produktu Aclasta 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 ostra

Największa pojedyncza dawka dożylna, która nie miała skutku śmiertelnego wynosiła 10 mg/kg mc. u myszy i 0,6 mg/kg mc. 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 przewlekła

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 przeciwresorpcyjne 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 teratogenne, 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

Należy uważać, by nie doszło do kontaktu tego produktu leczniczego z żadnymi roztworami zawierającymi wapń. Produktu Aclasta nie należy mieszać lub podawać dożylnie z żadnymi innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Butelka nieotwarta: 3 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 specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta plastikowa butelka (wykonana z polimeru cykloolefinowego), z korkiem z kauczuku bromobutyloвого pokrytym warstwą fluoropolimeru oraz wieczkiem aluminiowo-polipropylenowym z ruchomym fragmentem, zawierająca 100 ml roztworu.

Produkt Aclasta dostępny jest w opakowaniu jednostkowym zawierającym jedną butelkę lub w opakowaniach zbiorczych zawierających pięć opakowań jednostkowych, z których każde zawiera jedną butelkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy stosować tylko klarowne roztwory, pozbawione nierozpuszczonych cząstek lub przebarwień.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/308/001
EU/1/05/308/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 kwietnia 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 styczeń 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2020

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