

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Accord 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 5 ml концентрат съдържа 4 mg золедронова киселина (zoledronic acid) (като монохидрат).

Един ml концентрат съдържа 0,8 mg золедронова киселина (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Предотвратяване на скелетно свързани инциденти (патологични фрактури, компресия на прешлени, облъчване или хирургически интервенции на костите или тумор-индуцирана хиперкалциемия) при възрастни пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите.
- Лечение на възрастни пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Золедронова киселина Accord трябва да се предписва и прилага само от медицински специалисти с опит в прилагането на интравенозни бифосфонати. Пациентите, лекувани със Золедронова киселина Accord, трябва да получат листовката на продукта и напомнящата карта на пациента.

Дозировка

Предотвратяване на скелетно свързани инциденти при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната доза за предотвратяване на скелетно свързани инциденти при пациенти с напреднали злокачествени заболявания засягащи костите е 4 mg золедронова киселина на всеки 3 до 4 седмици.

Пациентите трябва да получават като добавка 500 mg перорален калциев препарат и 400 IU витамин D дневно.

При решение за провеждане на лечение при пациенти с костни метастази, за предотвратяване на скелетно свързани събития, трябва да се има предвид, че ефектът от лечението настъпва след 2-3 месеца.

Лечение на ТИХ

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната доза при хиперкалциемия (албумин-коригиран серумен калций $\geq 12,0$ mg/dl или $3,0$ mmol/l) е еднократно прилагане на 4 mg золедронова киселина.

Бъбречно увреждане

ТИХ:

Лечение със Золедронова киселина Accord при пациенти с ТИХ и съпътстващо тежко нарушение на бъбречната функция трябва да се има предвид само след оценка на рисковете и ползите от лечението. Пациентите със серумен креатинин >400 $\mu\text{mol/l}$ или $>4,5$ mg/dl са изключвани от клиничните проучвания. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с ТИХ и серумен креатинин <400 $\mu\text{mol/l}$ или $<4,5$ mg/dl (вж. точка 4.4).

Предотвратяване на скелетно свързани инциденти при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите:

Преди започване на лечение със золедронова киселина при пациенти с мултиплен миелом или метастатични костни лезии от солидни тумори трябва да бъдат определени серумния креатинин и креатининовия клирънс (CLcr). CLcr се изчислява от серумния креатинин чрез формулата на Cockcroft-Gault. Золедроновата киселина не се препоръчва при пациенти с наличие на тежко бъбречно увреждане преди започване на лечението, което в тази група пациенти се дефинира като CLcr <30 ml/min. В клиничните проучвания със золедронова киселина, пациентите със серумен креатинин >265 $\mu\text{mol/l}$ или $>3,0$ mg/dl са изключвани.

При пациенти с костни метастази и леко до умерено-тежко бъбречно увреждане преди започване на лечението, което за тази група се дефинира като CLcr 30 - 60 ml/min, се препоръчват следните дози на золедронова киселина (вж. също така точка 4.4):

Изходен клирънс на креатинина (ml/min)	Препоръчвана доза золедронова киселина *
>60	$4,0$ mg золедронова киселина
50 - 60	$3,5$ mg* золедронова киселина
40 - 49	$3,3$ mg* золедронова киселина
30 - 39	$3,0$ mg* золедронова киселина

* Дозите са изчислени при приемане на прицелна AUC $0,66$ (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min).

Очаква се с намалените дози за пациентите с бъбречно увреждане да се достигнат същите AUC като наблюдаваните при пациенти с креатининов клирънс 75 ml/min.

След започване на лечението, серумният креатинин трябва да бъде измерван преди всяко прилагане на золедронова киселина и лечението трябва да бъде преустановено, ако бъбречната функция се влоши. В клиничните проучвания, влошена бъбречна функция се дефинира както следва:

- За пациенти с нормален изходен серумен креатинин ($<1,4$ mg/dl или <124 $\mu\text{mol/l}$), покачване с $0,5$ mg/dl или 44 $\mu\text{mol/l}$;
- За пациенти с повишен изходен креатинин ($>1,4$ mg/dl или >124 $\mu\text{mol/l}$), покачване с $1,0$ mg/dl или 88 $\mu\text{mol/l}$.

В клиничните проучвания лечението със золедронова киселина се започва отново само когато стойностите на креатинина се възстановят в рамките на 10% от изходните нива (вж. точка 4.4). Лечението със золедронова киселина трябва да се възстанови в същата доза, както преди прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на золедроновата киселина при деца на възраст от 1 година до 17 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Интравенозно положение

Золедронова киселина Accord 4 mg концентрат за инфузионен разтвор, разтворен и допълнително разреден в 100 ml (вж. точка 6.6), се прилага като еднократна интравенозна инфузия в продължение на не по-малко от 15 минути.

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, се препоръчва намаляване на дозата на золедроновата киселина (вж. точка „Дозировка” по-горе и точка 4.4).

Инструкция за приготвяне на намалени дози Золедронова киселина Accord

Изтеглете подходящия обем от концентрата според нуждата, както следва:

- 4,4 ml за доза 3,5 mg
- 4,1 ml за доза 3,3 mg
- 3,8 ml за доза 3,0 mg

За указания относно разреждането на золедроновата киселина преди приложение, вижте точка 6.6. Изтегленото количество концентрат трябва допълнително да се разреди в 100 ml стерилен 0,9% (т./об.) разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза. Дозата трябва да се приложи като еднократна интравенозна инфузия с времетраене поне 15 минути.

Концентратът Золедронова киселина Accord не трябва да се смесва с други, съдържащи двувалентни катиони, инфузионни разтвори като Рингер лактат и трябва да се прилага самостоятелно в отделна инфузионна линия.

Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани преди и след прилагане на золедронова киселина.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други бифосфонати или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Преди прилагане на золедронова киселина пациентите трябва да бъдат добре оценени по отношение на адекватна хидратация.

При пациентите с риск от сърдечна недостатъчност трябва да се избягва прекомерна хидратация.

След започване на лечението със золедронова киселина трябва внимателно да бъдат проследявани стандартните метаболитни параметри свързани с хиперкалциемия, напр. серумни калций, фосфати и магнезий. При поява на хипокалциемия, хипофосфатемия и хипомагнезиемия може да е необходимо да се проведе краткосрочна заместителна терапия. Нелекуваните пациенти с хиперкалциемия обикновено имат известно влошаване на бъбречната функция, ето защо трябва да се има предвид внимателно проследяване на бъбречната функция.

Золедронова киселина Accord съдържа същото активно вещество като Aclasta (золедронова киселина). Пациенти, които са на лечение със Золедронова киселина Accord не трябва да бъдат лекувани с Aclasta или други бифосфонати по същото време, тъй като комбинираният ефект от тези средства не е известен.

Бъбречна недостатъчност

Пациентите с ТИХ и данни за влошаване на бъбречната функция трябва да бъдат адекватно оценени и да бъдат обсъдени потенциалните ползи от лечението със золедронова киселина спрямо възможните рискове.

При взимане на решение за лечение на пациенти с костни метастази, с цел предотвратяване на скелетно свързани инциденти, трябва да се има предвид, че началото на лечебния ефект е след 2-3 месеца.

Золедроновата киселина се свързва със съобщения за бъбречна дисфункция. Факторите, които могат да повишат потенциала за влошаване на бъбречната функция включват дехидратация, предхождащо бъбречно увреждане, многократни цикли на лечение със золедронова киселина и други бифосфонати, също така и приложение на други нефротоксични лекарствени продукти. Въпреки че, рискът се намалява при доза на золедроновата киселина от 4 mg приложена за период от време над 15 минути, все още съществува възможност да настъпи влошаване на бъбречната функция. Има съобщения за влошаване на бъбречната функция, прогресиране до бъбречната недостатъчност и диализа, при пациенти след началната доза или еднократно прилагане на 4 mg золедронова киселина. Покачвания на серумния креатинин, макар и по-рядко, също настъпват при някои пациенти, при които золедроновата киселина се прилага хронично в препоръчителната доза за предотвратяване на скелетно свързани инциденти.

Преди всяка следваща доза золедронова киселина трябва да се изследва нивото на серумен креатинин на пациента. При започване на лечението при пациенти с костни метастази, с леко до умерено-тежко бъбречно увреждане, се препоръчват по-ниски дози золедронова киселина. При пациенти, при които по време на лечението бъбречната функция се влошава, терапията със золедронова киселина трябва да бъде прекратена. Лечението със золедронова киселина трябва да се поднови само когато стойността на серумния креатинин достигне 10% спрямо изходния. При подновяване на лечението золедроновата киселина трябва да се прилага в същите дози, както преди прекъсване на лечението.

От гледна точка на потенциалното влияние на золедроновата киселина върху бъбречната функция, липсата на данни за клинична безопасност при пациентите с изходно тежко бъбречно увреждане (в клиничните проучвания дефинирано като серумен креатинин $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ или $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ при пациенти с ТИХ и съответно $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ или $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ при пациенти с карцином и костни метастази) и ограничените фармакокинетични данни при пациенти с изходно тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$), приложението на золедронова киселина не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробна недостатъчност

Не могат да бъдат дадени специални препоръки за пациентите с тежка чернодробна недостатъчност тъй като за тази група пациенти са достъпни ограничени клинични данни.

Остеонекроза

Остеонекроза на челюстта

В клиничните изпитвания при пациенти, приемащи Золедронова киселина Accord се съобщава нечесто за случаи на остеонекроза на челюстта (ОНЧ). Постмаркетинговият опит и литературните данни показват по-голяма честота на съобщенията на ОНЧ в зависимост от вида на тумора (напреднал рак на гърдата, множествен миелом). В едно проучване се вижда, че честотата на случаите на ОНЧ е по-висока при пациенти с миелом в сравнение с други видове рак (вж. точка 5.1).

Началото на лечението или започването на нов курс на лечение трябва да бъде отложено при пациентите с нелекувани, открити, мекотъканни лезии в устната кухина, освен в условия на спешност. Препоръчва се провеждането на съответен профилактичен стоматологичен преглед, при който да бъде направена индивидуална оценка на съотношението полза/риск, преди започване на лечение с бифосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори.

При оценка на индивидуалния риск от развитие на ОНЧ трябва да се имат предвид следните индивидуални рискови фактори:

- Силата на бифосфоната (по-висок риск при по-силни активни вещества), пътът на въвеждане (по-висок риск при парентерално въвеждане) и кумулативната доза на бифосфоната.
- Злокачествено заболяване, коморбидни състояния (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене.
- Съпътстващи терапии: химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата (вж. точка 4.5), лъчетерапия в областта на шията и главата, кортикостероиди
- Анамнеза за заболяване на зъбите, лоша устна хигиена, заболяване на периодонта, инвазивни стоматологични процедури (напр. екстракция на зъби и лошо поставени изкуствени протези

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да ходят редовно на стоматологични прегледи и да съобщават незабавно, ако се появят някакви симптоми от страна на устната кухина, като клатещи се зъби, болка или подуване, или неоздравяващи разязвявания или наличие на секречия, по време на лечението със Золедронова киселина Accord.

По време на лечението, инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани само след внимателно обсъждане и трябва да се избягват непосредствено преди прилагане на золедроновата киселина. При пациенти развиващи остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати стоматологична оперативна намеса може да утежни състоянието. За пациентите, нуждаещи се от зъбни процедури, не съществуват данни дали прекратяването на лечението с бифосфонат намалява риска от остеонекроза на челюстта.

Терапевтичният план при всеки пациент, който развие ОНЧ, трябва да бъде изготвен при тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или орален хирург с опит в лечението на ОНЧ. Трябва да се обмисли временно преустановяване на лечението със золедронова киселина, докато състоянието претърпи обратно развитие, а съпътстващите рискови фактори бъдат намалени, когато е възможно.

Остеонекроза на други анатомични места

При лечение с бисфосфонати се съобщава за остеонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бисфосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

Освен това има спорадични съобщения за остеонекроза на други места, включително тазовата кост и фемура, съобщавани предимно при възрастни пациенти със злокачествено заболяване, лекувани със золедронова киселина.

Мускулно-скелетни болки

В пост-маркетинговия опит са съобщавани тежки и понякога инвалидизиращи костни, ставни и/или мускулни болки при пациенти приемащи золедронова киселина. Тези съобщения, обаче не са чести. Времето до появата на симптомите варира от един ден до няколко месеца след започване на лечението. При повечето пациенти симптомите се облекчават след спиране на лечението. При част от пациентите симптомите се появяват отново след като се възобнови лечението със золедронова киселина или с друг бифосфонат.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за

остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти лекувани с бифосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

Хипокалциемия

Съобщава се за случаи на хипокалциемия при пациенти, лекувани със золедронова киселина. Сърдечни аритмии и неврологични нежелани реакции (включително конвулсии, хипоестезия и тетания) се съобщават вторично, в случаите на тежка хипокалциемия. Има съобщения за случаи на тежка хипокалциемия, изискващи хоспитализация. При определени условия е възможно хипокалциемията да бъде животозастрашаваща (вж. точка 4.8). Необходимо е повишено внимание при прилагане на Золедронова киселина с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипокалциемия, тъй като е възможно да имат синергично действие, водещо до тежка хипокалциемия (вж. точка 4.5). Необходимо е да се определят нивата на серумния калций и да се коригира хипокалциемията, преди започване на лечение със Золедронова киселина. Пациентите трябва да получават достатъчно количество калций и витамин D под формата на хранителни добавки.

Золедронова киселина Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, което означава, , т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Въпреки това, ако се използва разтвор на обикновена сол (натриев хлорид разтвор 0,9% т./об.) за разреждане на Золедронова киселина Accord преди приложение, тогава дозата приет натрий би била по-голяма.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В клинични проучвания золедроновата киселина е прилагана едновременно с често използвани противоракови препарати, диуретици, антибиотици и аналгетици без да се извършват клинично значими взаимодействия. Золедроновата киселина не показва значимо свързване с плазмените протеини и *in vitro* не инхибира човешките ензими P450 (вж. точка 5.2), но не са провеждани официални проучвания за клиничните взаимодействия.

Повишено внимание се препоръчва, когато бифосфонатите се прилагат с аминокиселини, калцитонин или бримкови диуретици, тъй като тези средства могат да имат адитивен ефект, водещ до по-ниски нива на калций за по-дълги от изискваните периоди (вж. точка 4.4).

Необходимо е внимание, когато золедроновата киселина се прилага с други потенциално нефротоксични лекарствени продукти. Трябва да се обърне внимание на възможността за развитие на хипомагниемия по време на лечението.

При пациенти с мултиплен миелом, рискът от бъбречна дисфункция може да се увеличи когато золедроновата киселина се прилага в комбинация с талидомид.

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на золедронова киселина с антиангиогенни

лекарствени продукти, тъй като е наблюдавано повишение на честотата на случаите на ОНЧ при пациенти, при които тези лекарствени продукти са били прилагани едновременно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на золедронова киселина при бременни жени. Проучванията със золедронова киселина при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Золедроновата киселина не трябва да се използва при бременност. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване.

Кърмене

Не е известно дали золедроновата киселина се екскретира в човешката кърма. Золедроновата киселина е противопоказана при кърмачки (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Золедроновата киселина е оценявана при плъхове за потенциални нежелани ефекти върху фертилитета на родителската и F1 генерацията. Резултатът е бил агравирание на фармакологичните ефекти, свързано вероятно с инхибиране на усвояването на калциевите съединения в костите, което е довело до перипартална хипокалциемия, ефект на класа на бифосфонатите, дистокия и ранно прекратяване на проучването. Получените резултати изключват възможността за установяване на крайния ефект на золедроновата киселина върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежеланите реакции, като например замаяност и сънливост, могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини, поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на Золедронова киселина Accord при шофиране и при работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В рамките на три дни след прилагането на золедронова киселина се съобщава най-често за острофазови нежелани реакции, със симптоми включващи костна болка, висока температура, умора, артралгия, миалгия, ригор и артрит с последващ оток на ставите; тези симптоми обикновено отшумяват в рамките на няколко дни (вж. описанието на избрани нежелани реакции).

Това са важните идентифицирани рискове при прилагане на золедронова киселина в рамките на одобрените показания:

Нарушение на бъбречната функция, остеонекроза на челюстта, острофазова реакция, хипокалциемия, предсърдно мъждене, анафилаксия, интестинална белодробна болест. Честотата на всеки от тези идентифицирани рискове е показана в Таблица 1.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в Таблица 1, са събрани от клинични проучвания и постмаркетингови съобщения предимно при хронично лечение с 4 mg золедронова киселина:

Таблица 1

Нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на честотата, при използване на следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

много редки ($< 1/10\,000$)

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфна система		
	Чести:	Анемия
	Нечести:	Тромбоцитопения, левкопения
	Редки:	Панцитопения
Нарушения на имунната система		
	Нечести:	Реакции на свръхчувствителност
	Редки:	Ангioneвротичен оток
Психични нарушения		
	Нечести:	Тревожност, нарушение на съня
	Редки:	Обърканост
Нарушения на нервната система		
	Чести:	Главоболие
	Нечести:	Замаяност, парестезии, дисгеузия, хипоестезия, хиперестезия, тремор, сънливост
	Много редки:	Конвулсии, хипоестезия и тетания (вследствие на хипокалциемия)
Нарушения на очите		
	Чести:	Конюнктивит
	Нечести:	Замъглено виждане, склерит и възпаление на орбитата
	Редки:	Увеит
	Много редки:	Еписклерит
Сърдечни нарушения		
	Нечести:	Хипертония, хипотония, предсърдно мъждене, хипотония, водеща до синкоп или циркулаторен колапс
	Редки:	Брадикардия, сърдечна аритмия (вследствие на хипокалциемия)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
	Нечести:	Диспнея, кашлица, бронхоконстрикция
	Редки:	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения		
	Чести:	Гадене, повръщане, намален апетит
	Нечести:	Диария, запек, коремни болки, диспепсия, стоматит, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
	Нечести:	Сърбеж, обрив (включително еритемен и макуларен обрив), повишено потоотделяне
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
	Чести:	Костни болки, миалгии, артралгии, генерализирана болка
	Нечести:	Мускулни спазми, остеонекроза на

		челюстта
	Много редки:	Остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати) и на други анатомични места, включително фемура и тазовата кост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
	Чести:	Бъбречно увреждане
	Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
	Редки:	Придобит синдром на Фанкони
	С неизвестна честота:	Тубулоинтерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
	Чести:	Фебрилитет, грипоподобен синдром (вкл. умора, тръпки, неразположение, зачервяване)
	Нечести:	Астения, периферни отоци, реакции на мястото на инжектиране (вкл. болка, дразнене, подуване, уплътняване), гръдна болка, покачване на телло, анафилактична реакция/шок, уртикария
	Редки:	Артрит и оток на ставите, като симптоми на на острофазова реакция
Изследвания		
	Много чести:	Хипофосфатемия
	Чести:	Увеличени креатинин и урея в кръвта, хипокалциемия
	Нечести:	Хипомагниемия, хипокалиемия
	Редки:	Хиперкалиемия, хипернатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушение на бъбречната функция

Золедроновата киселина е свързана със съобщения за случаи на бъбречна дисфункция. В сборен анализ на данните за безопасността на золедроновата киселина от регистрационните проучвания за предотвратяване на скелетно-свързани инциденти (ССИ) при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, честотата на нежеланите събития, свързани с бъбречно увреждане, за които се подозира, че са свързани със золедроновата киселина (нежелани реакции) е следната: мултиплен миелом (3,2%), рак на простатата (3,1%), рак на гърдата (4,3%), белодробни и други солидни тумори (3,2%). Факторите, които могат да допринесат за влошаване на бъбречната функция включват дехидратация, предшестващо бъбречно увреждане, многократно провеждане на лечебни цикли със золедронова киселина или други бифосфонати, съвместна употреба с нефротоксични лекарствени продукти или прилагане на инфузията за по-кратко време от указаното. Съобщава се за влошаване на бъбречната функция, прогресия до бъбречна недостатъчност и диализа при прилагане на началната доза, или при еднократно прилагане на на 4 mg золедронова киселина (вж. точка 4.4).

Остеонекроза на челюстта

Съобщени са случаи на остеонекроза (на челюстта), главно при пациенти с карциноми лекувани с лекарствени продукти, които потискат костната резорбция, като например золедронова киселина (вж. точка 4.4). При много от тези пациенти се прилага химиотерапия и кортикостероиди и имат белези на локална инфекция, включваща остеомиелит. По-голямата част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином, на които е проведена екстракция на зъб или друг вид оперативна намеса на зъбите.

Предсърдно мъждене

При едно 3-годишно, рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване, което оценява ефикасността и безопасността на золедронова киселина 5 mg веднъж годишно спрямо плацебо

при лечението на постменопаузална остеопороза (ПМО), общата честота на случаите на предсърдно мъждене е 2,5% (96 от общо 3 862) и 1,9% (75 от общо 3 852) при пациентите, получаващи съответно золедренова киселина 5 mg и плацебо. За предсърдното мъждене като сериозна нежелана реакция се съобщава при 1,3% (51 от общо 3 862) и 0,6% (22 от общо 3 852) от пациентите, получаващи съответно золедренова киселина 5 mg и плацебо. Дисбалансът, наблюдаван при това проучване, не е бил наблюдаван при други проучвания със золедренова киселина, включително и тези със золедренова киселина 4 mg на всеки 3-4 седмици при онкологично болни пациенти. Механизмът, на който се дължи по-честата поява на предсърдно мъждене в това единствено клинично проучване, не е известен.

Острофазова реакция

Тази нежелана лекарствена реакция се състои от констелация от симптоми, която включва висока температура, мигалгия, главоболие, болка в крайниците, гадене, повръщане, диария, артралгия и артрит с последващ оток на ставите. Времето на появата ѝ е ≤ 3 дни след прилагане на инфузията със золедренова киселина и се определя също така с понятия като „грипоподобни” или „последователни” симптоми.

Атипични фрактури на фемура

По време на постмаркетинговия опит се съобщават следните реакции (честота редки): Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост (нежелана лекарствена реакция при клас бифосфонати).

НЛР, свързани с хипокалциемия

Развитието на хипокалциемия е важен, установен риск, при прилагане на золедренова киселина в рамките на одобрените показания. Въз основа на прегледаните случаи от клиничните изпитвания и от постмаркетинговия период, има достатъчно доказателства, които да подкрепят връзката между лечението със золедренова киселина, съобщените случаи на хипокалциемия и вторичното развитие на сърдечна аритмия. Освен това, съществуват доказателства за връзка между хипокалциемията и вторичното развитие на съобщените в тези случаи неврологични нежелани събития, включващи конвулсии, хипоестезия и тетания (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Клиничният опит с остро предозиране със золедренова киселина е ограничен. Съобщава се за прилагане на золедренова киселина в дози до 48 mg по грешка. Пациентите, които са получили доза по-висока от препоръчителната (вж. точка 4.2), трябва да бъдат внимателно проследявани, тъй като са били наблюдавани нарушения на бъбречната функция (включително бъбречна недостатъчност) и отклонения в стойностите на серумните електролити (включващи калций, фосфор и магнезий). В случай на хипокалциемия, когато е клинично показано, трябва да се приложи инфузия на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на костни заболявания, бифосфонати, АТС код: M05BA08

Золедреновата киселина принадлежи към класа на бифосфонатите и въздейства предимно

върху костта. Тя е инхибитор на остеокластната костна резорбция.

Селективното въздействие на бифосфонатите върху костта се основава на техния висок афинитет към минерализираната кост, но точният молекулен механизъм водещ до инхибиране на остеокластната активност е още неизяснен. В продължителни проучвания при животни, золедроновата киселина подтиска костната резорбция без да повлиява неблагоприятно образуването, минерализацията или механичните свойства на костта.

В допълнение към мощното си подтискане на костната резорбция, золедроновата киселина също така притежава някои антигуморни свойства, които биха могли да допринесат за нейната цялостна ефикасност в лечението на метастатичната костна болест. Следващите свойства са демонстрирани в предклинични проучвания:

- *In vivo*: Потискане на остеокластната костна резорбция, нарушаваща микрообкръжението на костния мозък, което го прави по-малко проводим за растежа на туморните клетки, анти-ангиогенетична и противоболкова активност.
- *In vitro*: Потискане пролиферацията на остеобластите, директен цитостатичен и про-апоптотичен ефект спрямо туморните клетки, синергичен цитостатичен ефект с другите противоракови препарати, противоадхезивна и антиинвазивна активност.

Резултати от клинични проучвания за предотвратяване на скелетно свързани инциденти (ССИ) при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите

Първото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване сравнява золедроновата киселина 4 mg спрямо плацебо за предотвратяване на скелетно свързани инциденти (ССИ) при пациенти с карцином на простатата. Золедроновата киселина 4 mg значимо намалява процента на пациентите с поне един епизод на скелетно свързани инциденти, удължава медианата на времето до първия ССИ с >5 месеца и намалява годишната честота на инциденти /пациент – честота на скелетна болестност. Множественият анализ на инцидентите показва намаляване на риска за развитие на ССИ с 36% в групата със золедроновата киселина 4 mg в сравнение с плацебо. Пациентите получаващи золедроновата киселина 4 mg съобщават за по-малко засилване на болката в сравнение с тези на плацебо, разликата достига значимост в месеците 3, 9, 21 и 24. По-малко пациенти лекувани със золедроновата киселина 4 mg имат патологични фрактури. Лечебните ефекти са по-слабо изразени при пациенти с бластни лезии. Резултатите за ефикасност са представени в таблица 2.

Във второ проучване включващо солидни тумори различни от рака на гърда и простата, золедроновата киселина 4 mg значимо намалява броя на пациентите със ССИ, удължава медианата на времето до първия ССИ с >2 месеца и намалява честотата на скелетната болестност. Множественият анализ на инцидентите показва 30,7% намаляване на риска за развитие на ССИ в групата със золедроновата киселина 4 mg в сравнение с плацебо. Резултатите за ефикасност са представени на Таблица 3.

Таблица 2: Резултати за ефикасност (пациенти с карцином на простатата получаващи хормонална терапия)

	<u>Всеки ССИ (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	золедроновата киселина 4 mg	Плацебо	золедроновата киселина 4 mg	Плацебо	золедроновата киселина 4 mg	Плацебо
N	214	208	214	208	214	208
Пациенти със ССИ (%)	38	49	17	25	26	33
стойност на p	0,028		0,052		0,119	
Средно време до ССИ (дни)	488	321	NR	NR	NR	640
стойност на p	0,009		0,020		0,055	

Ниво на скелетна болестност	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
стойност на р	0,005		0,023		0,060	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
стойност на р	0,002		NA		NA	

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

** Отчети за всички скелетни инциденти, общия брой както и време до всеки инцидент по време на проучването

NR Не е достигнато

NA Не е приложимо

Таблица 3: Резултати за ефикасност (солидни тумори различни от карцином на гърдата и простатата)

	<u>Всеки ССИ (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	золедренова киселина 4 mg	Плацебо	золедренова киселина 4 mg	Плацебо	золедренова киселина 4 mg	Плацебо
N	257	250	257	250	257	250
Пациенти със ССИ (%)	39	48	16	22	29	34
стойност на р	0,039		0,064		0,173	
средно време до ССИ (дни)	236	155	NR	NR	424	307
стойност на р	0,009		0,020		0,079	
Ниво на скелетна болестност	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
стойност на р	0,012		0,066		0,099	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
стойност на р	0,003		NA		NA	

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

** Отчети за всички скелетни инциденти, общия брой както и време до всеки инцидент по време на проучването

NR Не е достигнато

NA Не е приложимо

В рандомизирано, двойно-сляпо във фаза III проучване при пациенти с мултиплен миелом или карцином на гърдата с поне една костна лезия са сравнявани золедренова киселина 4 mg или 90 mg памидронат прилагани всеки 3 до 4 седмици. Резултатите показват, че золедренова киселина 4 mg има сравнима ефикасност спрямо 90 mg памидронат по отношение предпазване от ССИ. Множественият анализ на инцидентите разкрива значимо намаляване на риска при 16% от пациентите, лекувани със золедренова киселина 4 mg в сравнение с пациентите, получаващи памидронат. Резултатите за ефикасност са представени на Таблица 4.

Таблица 4: Резултати за ефикасност (пациенти с карцином на гърдата и мултиплен миелом)

	<u>Всеки ИСС (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	золедренова киселина 4 mg	Ram 90 mg	золедренова киселина 4 mg	Ram 90 mg	золедренова киселина 4 mg	Ram 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Пациенти със ССИ (%)	48	52	37	39	19	24
стойност на p	0,198		0,653		0,037	
Медиана на времето до ССИ (дни)	376	356	NR	714	NR	NR
стойност на p	0,151		0,672		0,026	
Ниво на скелетна болестност	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
стойност на p	0,084		0,614		0,015	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
стойност на p	0,030		NA		NA	

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

** Отчети за всички скелетни инциденти, общия брой както и време до всеки инцидент по време на проучването

NR Не е достигнато

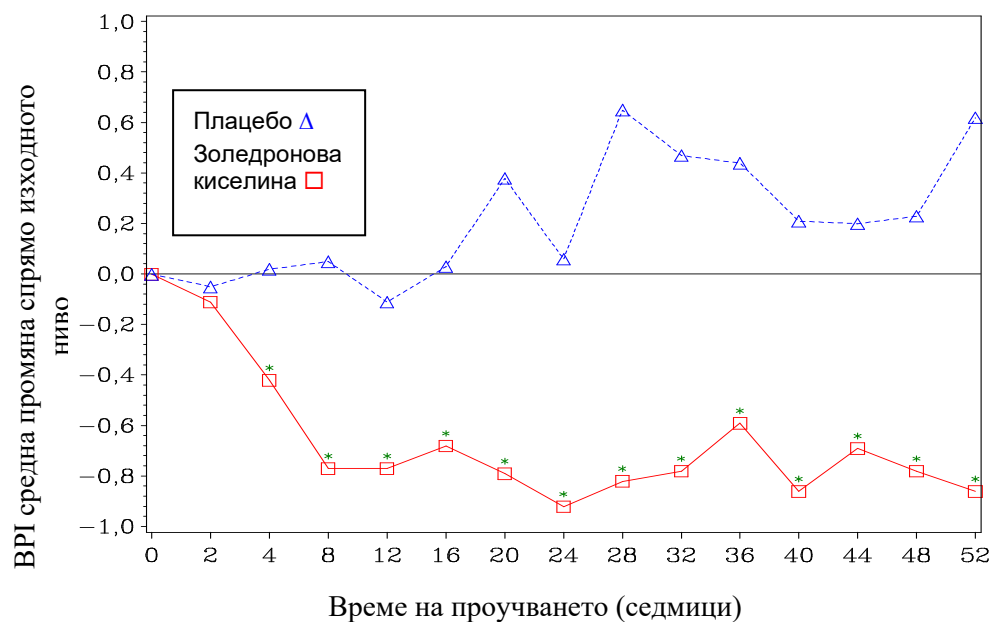
NA Не е приложимо

Золедренова киселина 4 mg е била изследвана и при едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 228 пациента с документиранни костни метастази в резултат на рак на гърдата, за да се оцени ефектът на золедренова киселина 4 mg върху съотношението на поява на скелетно-свързани инциденти (ССИ), изчислено като общ брой ССИ (с изключение на хиперкалциемия и модифицирано в случай на предишна фрактура), разделено на общия рисков период. Пациентите получават или 4 mg золедренова киселина , или плацебо на всеки четири седмици в продължение на една година. Пациентите са били разпределени по равно между лекуваните със золедренова киселина и с плацебо групи.

Съотношението ССИ е 0,628 за золедреновата киселина и 1,096 за плацебо. Съотношението на пациентите с поне едно ССИ (с изключение на хиперкалциемия) е 29,8% в групата, лекувана със золедренова киселина спрямо 49,6% при плацебо групата (p=0,003). Медианата на времето до настъпване на първо ССИ не е постигнато в групата на золедреновата киселина в края на проучването и е значително по-дълго в сравнение с плацебо (p=0,007). Золедренова киселина 4 mg е довела до понижаване на риска от ССИ с 41% при анализа на многобройни инциденти (съотношение на риска=0,59, p=0,019) спрямо плацебо.

В групата на золедреновата киселина, статистически значимо подобрение в измервателите за болка под формата на сбор (според *Brief Pain Inventory*, BPI) се наблюдава след 4 седмици и във всеки последващ момент на измерване по време на проучването, когато се сравнява с плацебо (Фигура 1). Болковият сбор за золедреновата киселина е бил значително под изходното ниво и намалението на болката се придружава от тенденция за намален сбор при аналгетиците.

Фигура 1: Средни промени от изходно ниво в ВРІ скоровете. Отбелязани са статистически значимите разлики (* $p < 0,05$) при сравнение между видовете терапия (золедроновата киселина 4 mg спрямо плацебо)



CZOL446EUS122/SWOG проучване

Основната цел на това обсервационно 3 годишно проучване при пациенти с рак и костни метастази, получаващи золедроновата киселина, е да се оцени кумулативната честота на остеонекроза на челюстта (ОНЧ). В зависимост от клиничната нужда и за да осигурят най-добрите академични и социални грижи е проведена остеокласт-инхибираща терапия, друга терапия на рак и стоматологична помощ. Препоръчван е основен стоматологичен преглед, но не е бил задължителен.

При 3 491 оценени пациенти, 87 случая са с потвърдена диагноза ОНЧ. Общата изчислена кумулативна честота на потвърдените случаи на ОНЧ за 3 години е 2,8% (95% CI: 2,3-3,5%). Честотата през 1-та година е 0,8% и 2,0% през 2-та година. Честотата на потвърдени случаи на ОНЧ през 3 годишното проучване е най-висока при пациенти с миелом (4,3%) и най-ниска при пациенти с рак на гърдата (2,4%). Случаите на потвърдена ОНЧ са статистически значимо по-високи при пациенти с множествен миелом ($p=0,03$) в сравнение с други видове рак взети заедно.

Резултати от клинични проучвания при лечението на ТИХ

Клинични проучвания при тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ) показват, че ефектът на золедроновата киселина се характеризира с намаляване на серумния калций и намаляване на уринната екскреция на калций. Във фаза I проучвания за установяване на дозата при пациенти с лека до умерено изразена тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), ефективните тестови дози са в диапазона от около 1,2-2,5 mg.

За да се оцени ефекта на 4 mg золедроновата киселина спрямо памидронат 90 mg, резултатите от две водещи мултицентрови проучвания при пациенти с ТИХ са комбинирани в предварително планиран анализ. Налице е по-бързо нормализиране на нивата на коригирания серумен калций на 4 ден със золедроновата киселина 8 mg и на 7 за 4 mg и 8 mg золедроновата киселина. Наблюдавани са следните нива на отговор:

Таблица 5: Процент на напълно отговорилите на лечението според деня в комбинираните проучвания за ТИХ

	Ден 4	Ден 7	Ден 10
Золедронова киселина 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Золедронова киселина 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Памидронат 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-нива сравнени спрямо памидронат.			

Медианата на времето за достигане на нормокалциемия е 4 дни. Медианата на времето до рецидив (покачване на албумин-коригирания серумен калций $\geq 2,9$ mmol/l) е 30 до 40 дни за пациентите, лекувани със золедронова киселина спрямо 17 дни за тези, лекувани с памидронат 90 mg (p-нива: 0,001 за 4 mg или 0,007 за 8 mg). Няма статистически значими разлики между двете дози золедронова киселина.

В клинични проучвания 69 пациенти, които имат рецидиви след или са рефрактерни към първоначалното лечение (золедронова киселина 4 mg, 8 mg или памидронат 90 mg) са лекувани отново със золедронова киселина 8 mg. Честотата на отговорили сред тези пациенти е около 52%. Тъй като тези пациенти са лекувани отново само с доза от 8 mg, няма данни позволяващи сравнение с дозата от 4 mg золедронова киселина.

В клиничните проучвания проведени при пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), цялостният профил на безопасност сред трите терапевтични групи (золедронова киселина 4 и 8 mg и памидронат 90 mg) е подобен по вид и тежест.

Педиатрична популация

Резултати от клинични проучвания за лечение на тежка остеогенезис имперфекта при педиатрични пациенти на възраст от 1 до 17 години

Ефектите на интравенозно приложената золедронова киселина при лечение на педиатрични пациенти (1 до 17-годишна възраст) с тежка остеогенезис имперфекта (тип I, III и IV) са сравнени с интравенозно прилаган памидронат в хода на едно международно, многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване със 74 и 76 пациенти съответно във всяка терапевтична група. Проучваният лечебен период е 12 месеца, предшестван от 4- до 9-седмичен скринингов период, по време на който в продължение на поне 2 седмици се приемат добавки с витамин D и елементарен калций. В хода на клиничната програма пациентите на възраст от 1 до <3 години приемат 0,025 mg/kg золедронова киселина (до максимална еднократна доза 0,35 mg) на всеки 3 месеца, а пациентите на възраст от 3 до 17 години приемат 0,05 mg/kg золедронова киселина (до максимална еднократна доза 0,83 mg) на всеки 3 месеца. Проведено е и едно допълнително проучване с цел изследване на дългосрочния общ и бъбречен профил на безопасност на приложената веднъж или два пъти годишно золедронова киселина, отвъд 12-месечния период на разширено лечение, при деца, които са били в продължение на една година на лечение със золедронова киселина или памидронат в хода на същинското проучване.

Първична крайна точка на проучването е процентна промяна в костната минерална плътност (КМП) на лумбалните прешлени след 12-месечно лечение. Получените резултати по отношение на КМП са подобни, но дизайнът на проучването не е достатъчно добър, за да се докаже не по-малката ефикасност на золедроновата киселина. По-специално липсват ясни доказателства относно ефикасността по отношение на честотата на фрактурите и болката. Фрактури на дългите кости на долните крайници се съобщават при приблизително 28% (фемур) и 14% (тибия) от пациентите, лекувани със золедронова киселина пациенти, спрямо 12% и 5% от пациентите, лекувани с памидронат, с тежка остеогенезис имперфекта, независимо от типа на заболяването и причината, но общата честота на фрактурите е сравнима между пациентите на лечение със золедронова киселина и тези на памидронат: 43% (32/74) спрямо 41% (36/76).

Интерпретацията на риска от фрактура се затруднява от факта, че фрактурите са често събитие при пациентите с тежка остеогенезис имперфекта като част от болестния процес.

Типовите нежелани реакции, наблюдавани в популацията, са подобни на наблюдаваните преди това при възрастни пациенти с костни метастази (вж. точка 4.8). Нежеланите реакции, подредени в зависимост от честотата, са представени в Таблица 6.

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 6: Нежелани реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти с тежка остеогенезис имперфекта¹

Нарушения на нервната система		
	Чести:	Главоболие
Сърдечни нарушения		
	Чести	Тахикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
	Чести:	Назофарингит
Стомашно-чревни нарушения		
	Много чести	Повръщане, гадене
	Чести	Коремна болка
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
	Чести	Болки в крайниците, артралгия, мускулно-скелетни болки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
	Много чести	Пирексия, умора
	Чести	Острофазови реакции, болка
Изследвания		
	Много чести	Хипокалциемия
	Чести:	Хипофосфатемия

¹ Нежеланите реакции, възникващи с честота $< 5\%$ са оценени клинично и е установено, че случаите са в съответствие с добре проучения профил на безопасност на золедренова киселина (вж. точка 4.8)

При педиатрични пациенти с тежка остеогенезис имперфекта золедреновата киселина изглежда е свързана с по-силно изразен риск от развитие на острофазови реакции, хипокалциемия и необяснима тахикардия спрямо памидронат, но тази разлика по отношение на риска намалява с всяка следваща инфузия.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния продукт, съдържащ золедренова киселина във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия и предотвратяване на скелетно свързани инциденти при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Единични и многократни 5- и 15-минутни инфузии на 2, 4, 8 и 16 mg золедренова киселина при 64 пациенти с костни метастази дава следните фармакокинетични данни, за които е установено че са дозозависими.

След започване на инфузията на золедренова киселина, плазмените нива на золедреновата киселина се покачват бързо, достигайки своя пик в края на инфузионния период, последвано от бърз спад до <10% от пика след 4 часа и <1% от пика след 24 часа, с последващ продължителен период на много ниски концентрации непревишаващи 0,1% от пиковите нива преди втората инфузия на золедренова киселина на 28 ден.

Интравенозно приложената золедренова киселина се елиминира посредством трифазен процес: бързо бифазно изчезване от системната циркулация, с полуживот $t_{1/2\alpha}$ 0,24 и $t_{1/2\beta}$ 1,87 часа, последвано от дълга фаза на елиминиране с терминален елиминационен полуживот $t_{1/2\gamma}$ 146 часа. Не са наблюдава акумулиране на золедренова киселина в плазмата след многократно прилагане на всеки 28 дни. Золедреновата киселина не се метаболизира и се екскретира непроменена чрез бъбреците. В първите 24 часа, $39 \pm 16\%$ от приложената доза се установяват в урината, а останалото количество е предимно свързано с костната тъкан. От костната тъкан золедреновата киселина се отделя много бавно обратно в системното кръвообращение и се елиминира чрез бъбреците. Общия телесен клирънс е $5,04 \pm 2,5$ l/h, независимо от дозата и не се повлиява от пола, възрастта, расата или телесното тегло. Удължаването на времето за инфузия от 5 до 15 минути води до 30% намаляване на концентрацията на золедренова киселина в края на инфузията, но не оказва ефект по отношение на зоната под кривата на плазмената концентрация спрямо времето.

Както се наблюдава и при другите бифосфонати, вариабилността на фармакокинетичните показатели на золедреновата киселина между отделните пациенти е висока.

Няма фармакокинетични данни за золедреновата киселина при пациенти с хиперкалциемия или при пациенти с чернодробна недостатъчност. Золедреновата киселина не инхибира ензимите P450 при хора *in vitro*, не показва биотрансформация и в проучвания с животни <3% от приложената доза се установява във фецеса, предполагайки, че чернодробната функция не е от значение за фармакокинетиката на золедреновата киселина.

Бъбречният клирънс на золедреновата киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречният клирънс представлява $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е средно 84 ± 29 ml/min (от 22 до 143 ml/min) при проучваните 64 пациенти с карцином. Популационният анализ показва, че за пациенти с креатининов клирънс 20 ml/min (тежко бъбречно увреждане), или 50 ml/min (умерено-тежко увреждане), съответстващият предсказан клирънс на золедреновата киселина би бил 37% или съответно 72%, от този на пациентите с креатининов клирънс 84 ml/min. Достъпни са само ограничени данни за фармакокинетиката при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min).

В *in vitro* проучване золедреновата киселина показва нисък афинитет към клетъчните съставки на човешката кръв, със средно съотношение на концентрацията в цяла кръв към плазма 0,59, при граници на концентрацията от 30 ng/ml до 5 000 ng/ml. Свързването с плазмените протеини е ниско, с несвързана фракция на золедреновата киселина, варираща от 60% при 2 ng/ml до 77% при 2 000 ng/ml.

Специфични популации

Педиатрични пациенти

Ограничени фармакокинетични данни при деца с тежка остеогенезис имперфекта предполагат, че фармакокинетиката на золедреновата киселина при деца на възраст 3 до 17 години е подобна на тази при възрастни при подобно mg/kg дозиране. Изглежда, че възрастта, теглото, полът и креатининовият клирънс нямат влияние върху системната експозиция на золедреновата киселина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Най-високата нелетална еднократна интравенозна доза е 10 mg/kg телесно тегло при мишки и 0,6 mg/kg при плъхове.

Субхронична и хронична токсичност

Золедроновата киселина се понася добре когато се прилага подкожно на плъхове и интравенозно на кучета в дози до 0,02 mg/kg дневно за 4 седмици. Приложението на 0,001 mg/kg/ден подкожно при плъхове и 0,005 mg/kg интравенозно еднократно на всеки 2-3 дни при кучета за срок до 52 седмици също се понася добре.

Най-често срещаната находка в проучванията с повтарящи се дози се състои в завишена първична спонгиоза в метафизите на дългите кости при растящи животни при почти всички дози, данни които отразяват антирезорбтивната фармакологична активност на основното вещество.

Границите на безопасност по отношение на бъбречните ефекти са тесни в дългосрочно проучване при животни с парентерални повтарящи се дози, но общите нива без нежелани реакции при еднократна доза (1,6 mg/kg) и проучванията за многократни дози със срок до един месец (0,06-0,6 mg/kg/ден) не указват бъбречен ефект при дози равни на или превишаващи най-високите планирани терапевтични дози при хора. Повтарящото се приложение за по-дълъг период от време в рамките на най-високите планирани терапевтични дози при хора на золедронова киселина водят до токсикологични ефекти в други органи включително стомашно-чревен тракт, черен дроб, далак и бели дробове, и на инжекционните места.

Репродуктивна токсичност

Золедроновата киселина е тератогенна при плъхове при подкожни дози $\geq 0,2$ mg/kg. Въпреки, че при зайци не се наблюдава тератогенност или фетотоксичност, се установява майчина токсичност. При плъхове се наблюдава дистокия при най-ниската изпитвана доза (0,01 mg/kg телесно тегло).

Мутагенност и карциногенен потенциал

Золедроновата киселина не е показала мутагенност при проведените тестове и тестовите за карциногенност не дават доказателства за карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

С цел избягване на възможни несъвместимости Золедронова киселина Accord концентрат трябва да се разрежда с 0,9% (т./об.) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с калций или други, съдържащи двувалентни катиони инфузионни разтвори, като разтвор на Ringer лактат, а трябва да се прилага самостоятелно в отделна система за инфузия.

6.3 Срок на годност

30 месеца

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 36 часа при температура 2 - 8°C.

След разреждане: От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специално условие на съхранение.
За условията на съхранение на разтворения инфузионен разтвор вижте точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml пластмасов флакон от прозрачен циклоолефинов съполимер с бромобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Опаковки, съдържащи 1, 4 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение 5 ml концентрат от един флакон или изтегленият необходим обем концентрат трябва да се разреждат допълнително със 100 ml несъдържащ калций инфузионен разтвор (0,9% (т./об.) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза).

Допълнителна информация относно употребата на Золедронова киселина Accord, включително указания за приготвяне на намалени дози, е предоставена в точка 4.2.

По време на приготвяне на разтвора трябва да се спазва техника на асептика. Само за еднократна употреба.

Трябва да се използват само бистри разтвори, при които не се наблюдават видими частици или промяна в цвета на разтвора.

Медицинските специалисти трябва да са информирани да не изхвърлят неизползвани количества Золедронова киселина Accord в обществената канализация.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/834/001

EU/1/13/834/002

EU/1/13/834/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16.01.2014

Дата на последно подновяване: 20 ноември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Гърция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.>

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

ПУР трябва да осигури въвеждането на напомняща карта на пациента за остеонекроза на челюстта.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Accord 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
Золедронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 4 mg золедронова киселина (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол (E421), натриев цитрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон
4 флакона
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва незабавно след разреждане.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/834/001- опаковка по 1 флакон
EU/1/13/834/002- опаковка по 4 флакона
EU/1/13/834/003- опаковка по 10 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Золедронова киселина Accord 4 mg/5 ml стерилен концентрат

Золедронова киселина

i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Золедронова киселина Accord 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор Золедронова киселина (Zoledronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Золедронова киселина Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Accord
3. Как се прилага Золедронова киселина Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Золедронова киселина Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Золедронова киселина Accord и за какво се използва

Активното вещество в Золедронова киселина Accord е золедроновата киселина, която е представител на група вещества, наречени бифосфонати. Золедроновата киселина действа, като се свързва с костта и забавя скоростта на костната обмяна. Използва се за:

- **Предотвратяване на костни усложнения**, напр. фрактури, при възрастни пациенти с костни метастази (разпространение на рака от първичното му местоположение към костите).
- **Намаляване на нивото на калций** в кръвта при възрастни пациенти, когато то е повишено поради наличието на тумор. Туморите могат да ускорят нормалната костна обмяна и по този начин да повишат освобождаването на калций от костите. Това състояние се нарича тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ).

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Accord

Спазвайте внимателно всички инструкции дадени Ви от Вашия лекар.

Вашият лекар ще Ви направи някои изследвания на кръвта, преди да започнете лечението със Золедронова киселина Accord, и периодично ще проследява Вашия отговор към провежданото лечение.

Не използвайте Золедронова киселина Accord :

- ако кърмите
- ако сте алергични към золедронова киселина, друг бифосфонат (групата от вещества, към които принадлежи Золедронова киселина Accord), или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Accord:

- ако имате или сте имали **проблем с бъбреците**
- ако имате или сте имали **болка, подуване или скокване** на челюстта или чувство на

тежест в челюстта, или разклащане на зъб. Вашият лекар може да Ви препоръча да отидете на стоматологичен преглед преди да започнете лечението със Золедронова киселина Accord.

- ако провеждате **зъболечение** или Ви предстои оперативна намеса в областта на зъбите, информирайте Вашия стоматолог, че провеждате лечение със Золедронова киселина Accord и информирайте Вашия лекар относно провежданото зъболечение.

Докато провеждате лечение със Золедронова киселина Accord, трябва да поддържате добра устна хигиена (включително редовно миене на зъбите) и редовно да проверявате състоянието на зъбите си.

Свържете се незабавно с Вашия лекар и стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като клатещи се зъби, болка или подуване, неоздравяващи разязвявания или наличие на секречия, тъй като това могат да бъдат признаци на състояние, наречено остеонекроза на челюстта.

Пациентите, които провеждат химиотерапия и/или лъчетерапия, приемат стероиди, при които е проведено оперативно лечение на зъбите, не ходят редовно на профилактични прегледи, имат заболяване на венците, пушачи са или преди това са лекувани с бифосфонати (използват се за лечение и превенция на костни заболявания), е възможно да са изложени на по-висок риск от развитие на остеонекроза на челюстта.

Понижените на нива на калций в кръвта (хипокалциемия) понякога водят до поява на мускулни крампи, суха кожа и усещане за парене, за каквито се съобщава при пациенти на лечение със Золедронова киселина Accord. Неправилен сърдечен ритъм (сърдечна аритмия) гърчове, спазми и потрепване на мускулите (тетания) се съобщават вторично, в резултата на тежка хипокалциемия. В някои случаи хипокалциемията може да бъде животозастрашаваща. Ако нещо от написаното по-горе се отнася за вас, информирайте Вашия лекар незабавно. Ако имате хипокалциемия, тя трябва да бъде коригирана, преди прилагане на първата доза Золедронова киселина Accord. Ще получите достатъчно калций и витамин D под формата на хранителни добавки.

Пациенти на възраст 65 и повече години

Золедронова киселина Accord може да бъде прилагана при пациенти на възраст 65 и повече години. Няма данни, които да предполагат, че са необходими допълнителни предпазни мерки.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Золедронова киселина Accord при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Золедронова киселина Accord

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Особено важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате:

- Аминогликозиди (лекарства прилагани за лечение на тежки инфекции), калцитонин (лекарство, което се използва за лечение на постменопаузална остеопороза и хиперкалциемия), бримкови диуретици (лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане или отоци) или други калций-понижаващи лекарства, тъй като комбинацията с бифосфонати може да предизвика прекалено понижаване на нивото на калция в кръвта.
- Талидомид (лекарство, което се използва за лечение на определен вид рак на кръвта, ангажиращ костите) или някое друго лекарство, за което е известно, че може да увреди бъбреците.
- Други лекарства, които също съдържат золедронова киселина и се използват за лечение на остеопороза и други неракови заболявания на костите или други бифосфонати, тъй като комбинираният ефект от прилагането на тези лекарства едновременно със Золедронова киселина Accord не е известен.

- Антиангиогенни лекарства (използвани за лечение на рак), тъй като комбинирането им със золедронова киселина е свързано с повишен риск от развитие на остеонекроза на челюстта (ОНЧ).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, не трябва да Ви бъде прилагана Золедронова киселина Accord.
Информирайте Вашия лекар ако сте, или мислите, че може да сте бременна.

Ако кърмите, не трябва да Ви бъде прилагана Золедронова киселина Accord.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство, докато сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

Наблюдавани са много редки случаи на замаяност и сънливост при употребата на Золедронова киселина Accord. Ето защо, трябва да внимавате, когато шофирате, използвате машини или изпълнявате други задачи, които изискват повишено внимание.

Золедронова киселина Accord съдържа натрий.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Ако Вашият лекар използва разтвор на обикновена сол за разреждане на Золедронова киселина Accord, тогава дозата приет натрий би била по-голяма.

3. Как се прилага Золедронова киселина Accord

- Золедронова киселина Accord трябва да се прилага само от медицински специалисти с опит в прилагането на бифосфонати интравенозно, т.е. във вената.
- Вашият лекар ще Ви препоръча да пиете достатъчно количество вода преди всяка лечебна интервенция с цел предотвратяване на дехидратация.
- Внимателно следвайте всички други инструкции, дадени Ви от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Какво количество Золедронова киселина Accord се прилага

- Обичайната еднократна доза е 4 mg золедронова киселина.
- Ако имате бъбречен проблем, Вашият лекар ще Ви предпише по-ниска доза в зависимост от тежестта на проблема.

Колко често се прилага Золедронова киселина Accord

- Ако провеждате лечение за предотвратяване на костни усложнения, вследствие на костни метастази, ще Ви бъде прилагана по една инфузия Золедронова киселина Accord на всеки три до четири седмици.
- Ако провеждате лечение за намаляване на нивата на калций в кръвта, обикновено ще Ви бъде приложена само една инфузия Золедронова киселина Accord.

Как се прилага Золедронова киселина Accord

- Золедронова киселина Accord се прилага като капкова инфузия във вената, която трябва да продължи поне 15 минути и трябва да се прилага самостоятелно в отделна система за инфузия.

На пациентите, чиито нива на калций в кръвта не са високи, се предписват също така добавки калций и витамин D, които да приемат всеки ден.

Ако Ви е приложена повече Золедронова киселина Accord, отколкото е необходимо

Ако сте получили по-високи дози от препоръчаните, Вашият лекар трябва внимателно да Ви наблюдава. Това е необходимо, тъй като може да възникнат отклонения в стойностите на серумните електролити (например отклонения в нивата на калций, фосфор и магнезий) и/или

промени в бъбречната функция, включително тежко бъбречно нарушение. Ако нивото на калций стане прекалено ниско, може да се наложи да Ви бъде приложен допълнително калций чрез инфузия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Най-често срещаните обикновено са леко изразени и вероятно ще отшумят след кратък период от време.

Ако получите някоя от изброените по-долу нежелани реакции, информирайте Вашия лекар незабавно:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Тежко бъбречно увреждане (обикновено се установява от лекуващия лекар с няколко специфични кръвни теста).
- Ниски нива на калций в кръвта.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Болка в устата, зъбите и/или челюстта, оток или незарастващи афти в областта на устата или челюстта, секрция, скованост или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб. Това може да са признаци на костно увреждане на челюстта (остеонекроза). Информирайте незабавно Вашия лекар и зъболекар, ако получите подобни симптоми докато сте на лечение със Золедронова киселина Accord или след спиране на лечението.
- Неправилен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене) е наблюдаван при пациенти, при които се прилага золедронова киселина за лечение на постменопаузална остеопороза. До момента не е ясно, дали золедроновата киселина е причина за този неправилен сърдечен ритъм, но Вие трябва да информирате Вашия лекар, ако получите такива симптоми след прилагане на золедронова киселина.
- Тежка алергична реакция: недостиг на въздух, оток, предимно в областта на лицето и гърлото.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Като последица от ниски нива на калций: неравномерен сърдечен ритъм (сърдечна аритмия вследствие на хипокалциемия).
- Заболяване, характеризиращо се с нарушаване на бъбречната функция, наречено синдром на Фанкони (обикновено се установява от Вашия лекар чрез някои изследвания на урината).

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Като последица от ниските нива на калций: гърчове, скованост и тетания (вследствие на хипокалциемия).
- Говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или ушна инфекция. Това може да са признаци за увреждане на костта в ухото.
- Остеонекроза се наблюдава също така много рядко и при други кости освен челюстта, по специално тазовата или бедрената кост. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите симптоми като например новопоявили се или влошаващи се болки, болка или скованост по време на лечението със Золедронова киселина Accord или след спиране на лечението.

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата:

- Възпаление на бъбреците (тубулоинтерстициален нефрит): признаците и симптомите могат да включват намален обем на урината, кръв в урината, гадене, общо неразположение.

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро за която и да е от следващите нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Ниски нива на фосфати в кръвта.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие и грипоподобни симптоми, включващи висока температура, умора, слабост, сънливост, втрисане и болки по костите, ставите и мускулите. В повечето случаи не е необходимо специфично лечение и симптомите отшумяват за кратък период от време (няколко часа или дни).
- Стомашно-чревни реакции като гадене и повръщане, също така и липса на апетит.
- Конюнктивит.
- Понижен брой на червените кръвни клетки (анемия).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Реакции на свръхчувствителност.
- Ниско кръвно налягане.
- Болка в гърдите.
- Кожни реакции (зачервяване и подуване) на мястото на инфузията, обрив, сърбеж.
- Високо кръвно налягане, задух, замаяност, тревожност, нарушения на съня, нарушения на вкуса, треперене, изтръпване или скованост на дланите или стъпалата, диария, запек, коремна болка, сухота в устата.
- Намален брой на белите кръвни клетки и кръвните плочици.
- Ниски нива на магнезий и калий в кръвта. Вашият лекар ще следи за това и ще вземе необходимите мерки.
- Повишаване на теллото.
- Повишено изпотяване.
- Сънливост.
- Замъглено зрение, сълзене от окото, чувствителност на окото към светлина.
- Внезапно чувство на студ с прималвяване, отпуснатост или колапс.
- Затруднено дишане с хрипове или кашлица.
- Уртикария.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Забавяне на сърдечната честота.
- Обърканост.
- Рядко може да възникне нетипична фрактура на бедрената кост, особено при пациенти на продължително лечение. Свържете се с Вашия лекар, ако почувствате болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините, тъй като това може да бъде ранен признак на евентуална фрактура на бедрената кост.
- Интерстициално белодробно заболяване (възпаление на тъканта около белодробните въздушни сакчета).
- Грипоподобни симптоми, включително артрит и оток на ставите.
- Болезнено зачервяване и/или подуване в областта на окото.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Загуба на съзнание поради ниско кръвно налягане.
- Силна болка в областта на костите, ставите и/или мускулите, понякога инвалидизираща.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Золедронова киселина Accord

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра знаят как да съхраняват Золедронова киселина Accord правилно (вижте точка 6).

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Золедронова киселина Accord

- Активното вещество е золедронова киселина. Един флакон съдържа 4 mg золедронова киселина (като монохидрат).
- Другите съставки са: манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

Как изглежда Золедронова киселина Accord и какво съдържа опаковката

Золедронова киселина Accord се предлага под формата на течен концентрат. Един флакон съдържа 4 mg золедронова киселина.

Всяка опаковка съдържа флакон с концентрат. Золедронова киселина Accord се предлага под формата на опаковки съдържащи 1, 4 или 10 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Тел: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Тел: +30 210 74 88 821

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Как се приготвя и прилага Золедронова киселина Accord

- За да пригответе инфузионен разтвор, съдържащ 4 mg золедронова киселина, допълнително разредете Золедронова киселина Accord концентрат от (5 ml) със 100 ml, несъдържащ калций или други двувалентни катиони, инфузионен разтвор. Ако е необходима по-ниска доза Золедронова киселина Accord, първо изтеглете подходящ обем, както е указано по-долу, и след това го разредете със 100 ml от инфузионния разтвор. За да се избегнат потенциални реакции на несъвместимост, инфузионният разтвор, използван за разреждане, трябва да бъде 0,9% (т./об.) разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза.

Не смесвайте Золедронова киселина Accord концентрат с калций или други, съдържащи двувалентни катиони разтвори, като разтвор на Рингер лактат.

Инструкции за приготвяне на намалени дози Золедронова киселина Accord:

Изтеглете подходящият обем от течен концентрат, както следва:

- o 4,4 ml за доза 3,5 mg
 - o 4,1 ml за доза 3,3 mg
 - o 3,8 ml за доза 3,0 mg
- Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли. Трябва да се използва само бистър разтвор без видими частици. По време на приготвянето на инфузията трябва да се използва асептична техника.
 - Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 36 часа при температура 2 – 8 °C. От микробиологична гледна точка разределеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура 2°C – 8°C. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се темперира на стайна температура преди да бъде приложен.
 - Разтворът, съдържащ золедронова киселина, се прилага като еднократна 15-минутна интравенозна инфузия в отделна инфузионна линия. Статусът на хидратация на пациентите трябва да бъде оценен преди и след приложението на Золедронова киселина Accord, за да се гарантира, че са добре хидратирани.
 - Проучванията, проведени с няколко вида инфузионни линии от поливинилхлорид, полиетилен и полипропилен, не показват несъвместимост със Золедронова киселина Accord.
 - Тъй като липсват данни за съвместимостта на Золедронова киселина Accord с други интравенозно прилагани вещества, Золедронова киселина Accord не трябва да се смесва с други лекарства /вещества и винаги трябва да се прилага през отделен венозен път.

Как да се съхранява Золедронова киселина Accord

- Съхранявайте Золедронова киселина Accord на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Золедронова киселина Accord след срока на годност, отбелязан върху опаковката.
- Неотвореният флакон не изисква специални условия на съхранение.
- Разтвореният инфузионен разтвор Золедронова киселина Accord трябва да се използва незабавно, за да се избегне микробна контаминация.