

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Hospira 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 трябва да се предписва и прилага само от медицински специалисти с опит в приложението на интравенозни бифосфонати. Пациентите, лекувани със золедронова киселина, 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 единична доза 4 mg золедренова киселина.

Бъбречно увреждане

ТИХ:

Лечение със золедренова киселина 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 золедренова 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. Золедренова 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 золедренова 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 золедренова киселина (вж. също така точка 4.4):

Креатининов клирънс на изходно ниво (ml/min)	Препоръчителна доза золедренова киселина*
> 60	$4,0$ mg золедренова киселина
50–60	$3,5$ mg* золедренова киселина
40–49	$3,3$ mg* золедренова киселина
30–39	$3,0$ mg* золедренова 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 приложение на золедренова 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 серумен креатинин на изходно ниво ($< 1,4$ mg/dl или < 124 $\mu\text{mol/l}$), покачване с $0,5$ mg/dl или 44 $\mu\text{mol/l}$;
- За пациенти с повишен креатинин на изходно ниво ($> 1,4$ 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 золедренова 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 золедронова киселина при деца на възраст от 1 година до 17 години все още 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 Hospira концентрат за инфузионен разтвор, 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 золедронова киселина (вж. точка „Дозировка“ по-горе и точка 4.4).

Инструкция за приготвяне на намалени дози Золедронова киселина Hospira

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 реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6. Изтегленото количество от концентрата трябва да се разрежи в 100 ml стерилен 0,9% т./об. инжекционен разтвор на натриев хлорид (вж. точка 4.4) или 5% т./об. разтвор на глюкоза. Дозата трябва да се приложи като еднократна интравенозна инфузия с времетраене поне 15 минути.

Золедронова киселина Hospira концентрат 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 приложение на Золедронова киселина Hospira.

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 приложение 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.

Други продукти, съдържащи золедронова киселина като активно вещество, са налични за индикацията остеопороза и лечение на болестта на Paget. Пациенти, които са на лечение със Золедронова киселина Hospira не трябва да бъдат лекувани с такива продукти или други бифосфонати съпътстващо, тъй като комбинираните ефекти на тези средства не са известни.

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.

Золедронова 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 единична доза 4 mg золедронова киселина. Покачвания на серумния креатинин, макар и по-рядко, също настъпват при някои пациенти, при които золедронова киселина се прилага хронично в препоръчителни дози 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 золедронова киселина трябва да се прилага в същите дози, както преди прекъсване на лечението.

С оглед на потенциалното влияние на золедронова киселина върху бъбречната функция, липсата на данни за клинична безопасност при пациентите с тежко бъбречно увреждане на изходно ниво (в клинични 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 тежко бъбречно увреждане на изходно ниво (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 налични ограничени клинични данни.

Остеонекроза

Остеонекроза на челюстта

В клиничните изпитвания при пациенти, приемащи золедренова киселина се съобщава нечесто за случаи на остеоонекроза 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.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид когато се оценява индивидуалния риск от развитие на ОНЧ:

- активността на бифосфоната (по-висок риск при високо активни съединения), път на въвеждане (по-висок риск за парентерално приложение) и кумулативна доза на бифосфоната.
- карцином, 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 на стоматологично заболяване, лоша орална хигиена, пародонтоза, инвазивни стоматологични процедури (напр. екстракция на зъби) и лошо прилягащи 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 золедренова киселина. По време на лечението, инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани само след внимателно обсъждане и трябва да се избягват непосредствено преди приложение на золедреновата киселина. При пациенти развиващи остеоонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати стоматологична оперативна намеса може да влоши състоянието. За пациентите, нуждаещи се от стоматологични процедури, не съществуват данни дали прекратяването на лечението с бифосфонат намалява риска от остеоонекроза 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 золедренова киселина, докато състоянието претърпи обратно развитие, а съпътстващите рискови фактори бъдат намалени, когато е възможно.

Остеонекроза на други анатомични места

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

Освен това има спорадични съобщения за остеоонекроза на други места, включително тазовата кост и фемура, съобщавани предимно при възрастни пациенти със злокачествено заболяване,

лекувани със Золедронова киселина Hospira.

Мускулно-скелетни болки

В постмаркетинговия 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 конфигурация 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 събития (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 приложение 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.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий трябва да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт може да се разрежда с разтвори, съдържащи натрий (вижте точка 4.2) и това трябва да се взема предвид във връзка с общия натрий от всички източници, който ще бъде приложен на пациента.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В клинични проучвания, золедронова киселина е прилагана съпътстващо с често използвани

противоракови средства, диуретици, антибиотици и аналгетици без да се изявяват клинично значими взаимодействия. Золедронова 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 аминокликозиди, 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 золедронова 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 золедронова киселина се прилага в комбинация с талидомид.

Препоръчва се повишено внимание при приложение на Золедронова киселина Hospira 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 съпътстващо.

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. Золедронова киселина не трябва да се използва при бременност. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване.

Кърмене

Не е известно дали золедронова киселина се екскретира в кърмата. Золедронова киселина е противопоказана при жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Золедронова 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 приложение на золедронова киселина при шофиране и при работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В рамките на три дни след приложението 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 приложение на золедронова киселина в рамките на одобрените показания:

Нарушение на бъбречната функция, остеонекроза на челюстта, острофазова реакция, хипокалциемия, предсърдно мъждене, анафилаксия, интерстициална 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 подредени в зависимост от честотата, в началото най-често срещаните, като се използва следното определение: 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).

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
	Чести:	Анемия
	Нечести:	Тромбоцитопения, левкопения
	Редки:	Панцитопения
<i>Нарушения на имунната система</i>		
	Нечести:	Реакции на свръхчувствителност
	Редки:	Ангioneвротичен оток
<i>Психични нарушения</i>		
	Нечести:	Тревожност, нарушение на съня
	Редки:	Обърканост
<i>Нарушения на нервната система</i>		
	Чести:	Главоболие
	Нечести:	Замаяност, парестезии, дисгеузия, хипостезия, хиперестезия, тремор, сънливост
	Много редки:	Конвулсии, хипоестезия и тетания (вследствие на хипокалциемия)
<i>Нарушения на очите</i>		
	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 бифосфонати) и на други анатомични места, включително фемура и тазовата кост
Нарушения на бъбреците и никочните пътища		
	Чести:	Бъбречно увреждане
	Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
	Редки:	Придобит синдром на Fanconi
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
	Чести:	Фебрилитет, грип-подобен синдром (вкл. умора, тръпки, неразположение, зачервяване)
	Нечести:	Астения, периферни отоци, реакции на мястото на инжектиране (вкл. болка, дразнене, подуване, уплътняване), гръдна болка, покачване на тегло, анафилактична реакция/шок, уртикария
	Редки:	Артрит и оток на ставите, като симптоми 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

Золедронова киселина е свързана със съобщения за случаи на бъбречна дисфункция. В сборен анализ на данните за безопасност от изпитванията за използване на золедронова киселина за предотвратяване на скелетно свързани инциденти при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, честотата на нежелани събития, засягащи бъбреците, за които се предполага, че са свързани със золедронова киселина (нежелани реакции), е както следва: мултиплен миелом (3,2%), карцином на простата (3,1%), карцином на гърдата (4,3%), белите дробове 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, съпътстваща употреба с нефротоксични лекарствени продукти или приложение на инфузията за по-кратко време от указаното. Съобщава се за влошаване на бъбречната функция, прогресия до бъбречна недостатъчност и диализа при приложение на началната доза или при единична доза 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, включително остеомиелит. По-голямата част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином, на които е проведена екстракция на зъб или друг вид стоматологична операция.

Предсърдно мъждене

При едно 3-годишно, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-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 золедронова 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 золедронова киселина 5 mg и плацебо. Дисбалансът, наблюдаван при това проучване, не е бил наблюдаван при други проучвания със золедронова киселина, включително и тези със золедронова 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, миалгия, главоболие, болка в крайниците, гадене, повръщане, диария, артралгия и артрит с последващ оток на ставите. Времето на появата ѝ е ≤ 3 дни след приложение на инфузията със золедронова киселина и се определя също така с понятия като „грипоподобни“ или „последозови“ 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 реакция на клас бифосфонати).

Развитието на хипокалциемия е важен, установен риск, при приложение 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 приложение на золедренова киселина в дози до 48 mg по погрешка. 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: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, бифосфонати
АТС код: M05BA08

Золедренова 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, золедренова киселина потиска костната резорбция без да повлиява неблагоприятно образуването, минерализацията или механичните свойства на костта.

В допълнение към мощното си потискане на костната резорбция, золедренова киселина също така притежава някои антитуморни 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, 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 лекарствени продукти, противоадхезивна и антиинвазивна активност.

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

Първото рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване сравнява золедренова киселина 4 mg спрямо плацебо за предотвратяване на скелетно свързани инциденти (ССИ) при пациенти с карцином на простатата. Золедренова 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 золедренова киселина 4 mg в сравнение с плацебо. Пациентите получаващи золедренова 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 золедренова 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, золедренова 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 золедренова киселина 4 mg в сравнение с плацебо. Резултатите за ефикасност са представени в 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>	
	золедренова киселина 4 mg	Плацебо	золедренова киселина 4 mg	Плацебо	золедренова киселина 4 mg	Плацебо
N	214	208	214	208	214	208
Пациенти със ССИ (%)	38	49	17	25	26	33
p-стойност	0,028		0,052		0,119	
Средно време до ССИ (дни)	488	321	NR	NR	NR	640
p-стойност	0,009		0,020		0,055	
Ниво на скелетна болестност	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-стойност	0,005		0,023		0,060	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-стойност	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
p-стойност	0,039		0,064		0,173	
Средно време до ССИ (дни)	236	155	NR	NR	424	307
p-стойност	0,009		0,020		0,079	
Ниво на скелетна болестност	1,74	2,71	0,39	0.63	1,24	1,89
p-стойност	0,012		0,066		0,099	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-стойност	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, двойносляпо проучване, фаза III 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 ССИ (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	золедренова киселина 4 mg	Pam 90 mg	золедренова киселина 4 mg	Pam 90 mg	золедренова киселина 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Пациенти със ССИ (%)	48	52	37	39	19	24
р-стойност	0,198		0,653		0,037	
Средно време до ССИ (дни)	376	356	NR	714	NR	NR
р-стойност	0,151		0,672		0,026	
Ниво на скелетна болестност	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
р-стойност	0,084		0,614		0,015	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
р-стойност	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

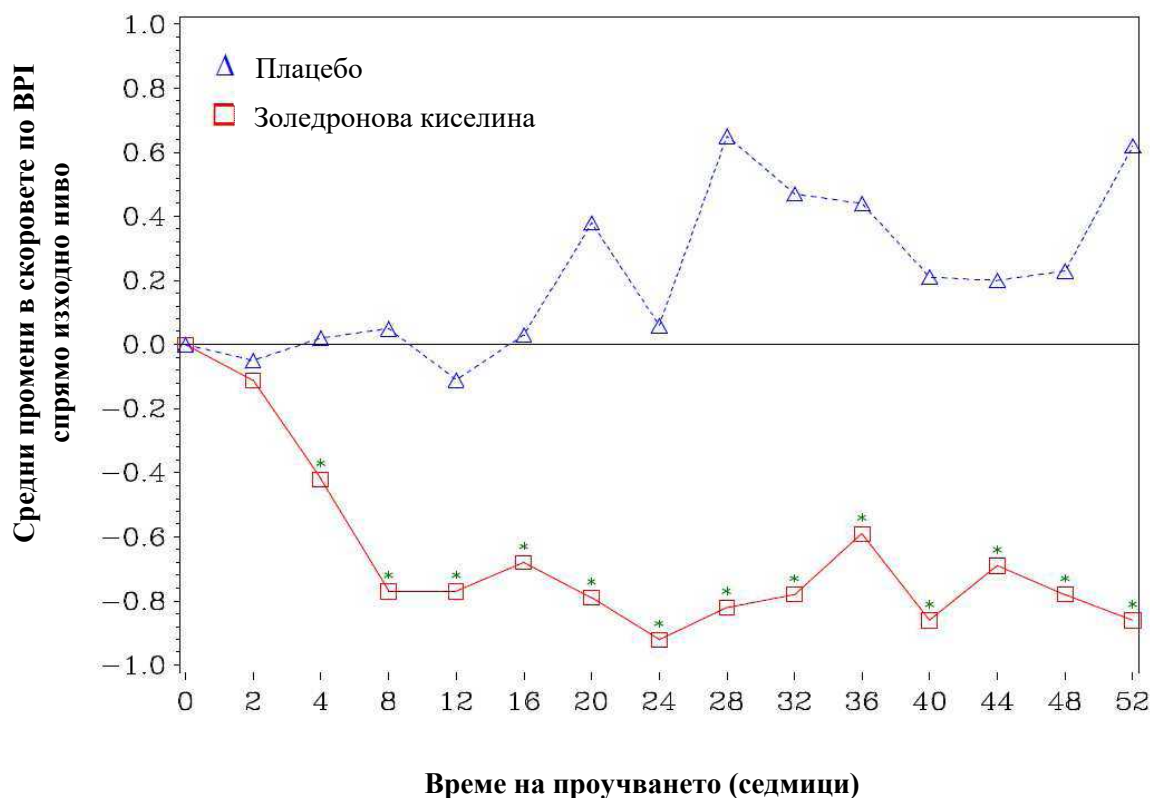
Золедренова киселина 4 mg е била изследвана и при едно двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 228 пациента с документиранни костни метастази в резултат на рак на гърдата, за да се оцени ефектът на золедренова киселина 4 mg върху съотношението на поява на скелетно-свързани инциденти (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 золедренова 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 постигната в групата на золедренова киселина в края на проучването и е значително по-дълга 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 скората за болка (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). Скорът за

болка за золедронова киселина е бил значително под изходното ниво и намалението на болката се придружава от тенденция за намален скор при аналгетиците.

Фигура 1: Средни промени в скорите по ВРІ спрямо изходно ниво. Статистически значими разлики се отчитат (* $p < 0,05$) при сравнение между видовете терапия (золедронова киселина 4 mg спрямо плацебо)



CZOL446EUS122/SWOG проучване

Основната цел на това обсервационно 3 годишно проучване при пациенти с рак и костни метастази, получаващи золедронова 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 золедронова киселина се характеризира с намаляване на серумния калций и намаляване на уринната екскреция на калций. В проучвания фаза I 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 золедренова 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 золедренова киселина 8 mg и на 7 за 4 mg и 8 mg золедренова 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
Золедренова киселина 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Золедренова 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-стойности сравнени спрямо памидронат.			

Медиана на времето за достигане на нормокалциемия е 4 дни. Медиана на времето до рецидив (покачване на албумин-коригирания серумен калций $\geq 2,9$ mmol/l) е 30 до 40 дни за пациентите, лекувани със золедренова 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 золедренова киселина.

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

В клиничните проучвания проведени при пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), цялостният профил на безопасност сред трите терапевтични групи (золедренова 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 золедренова 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 золедренова киселина (до максимална единична доза 0,35 mg) на всеки 3 месеца, а пациентите на възраст от 3 до 17 години приемат 0,05 mg/kg золедренова киселина (до максимална единична доза 0,83 mg) на всеки 3 месеца. Проведено е и едно разширено проучване с цел изследване на дългосрочния общ и бъбречен профил на безопасност на приложената веднъж или два пъти годишно золедренова киселина, след 12-месечния период на разширено лечение, при деца, които са били в продължение на една година на лечение със золедренова киселина или памидронат в хода на основното 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 помалката 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 золедронена 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 золедронена 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.

Типовете 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. Използвана е следната конвенционална класификация: 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		
<i>Нарушения на нервната система</i>		
	Чести:	Главоболие
<i>Сърдечни нарушения</i>		
	Чести:	Тахикардия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		
	Чести :	Назофарингит
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>		
	Много чести:	Повръщане, гадене
	Чести:	Коремна болка
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>		
	Чести:	Болка в крайниците, артралгия, мускулно-скелетна болка
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		
	Много чести:	Пирексия, умора
	Чести:	Острофазова реакция, болка
<i>Изследвания</i>		
	Много чести:	Хипокалциемия
	Чести:	Хипофосфатемия

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

При педиатрични пациенти с тежка остеогенезис имперфекта золедренова 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 лекарствен 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 употребата 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 золедренова 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 се наблюдава акумулиране на золедренова киселина в плазмата след многократно приложение на всеки 28 дни. Золедренова 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 золедренова 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 площта под кривата плазмена концентрация/време.

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

Няма фармакокинетични данни за золедренова киселина при пациенти с хиперкалциемия или при пациенти с чернодробна недостатъчност. Золедренова 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 золедренова киселина.

Бъбречният клирънс на золедренова киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречният клирънс представляващ $75 \pm 33\%$ 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. Налични са само ограничени данни за фармакокинетиката при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min).

В *in vitro* проучване золедренова киселина показва нисък афинитет към клетъчните компоненти

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 золедроновата 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 золедронова 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 золедроновата киселина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Субхронична и хронична токсичност

Золедронова 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 многократно приложение 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 с многократно парентерално приложение при животни, но общите нива без наблюдавани нежелани реакции (NOAELs) при единична 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

Золедронова 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 канцерогенен потенциал

Золедронова киселина не е показала мутагенност при проведените тестове и тестовите за канцерогенност не дават доказателства за канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

С цел избягване на възможни несъвместимости, Золедронова киселина Hospira 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

3 години

След разреждане: От микробиологична гледна точка разреденият 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 еквилибрира на стайна температура преди да бъде приложен.

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на разредения инфузионен разтвор вижте точка 6.3.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Флакон от 6 ml, от стъкло тип I или пластмасов флакон от 5 ml, с хало-бутилова запушалка, покрита с флуорополимер, запечатан с алуминиева обкатка и отчупващо се капаче.

Вид на опаковката

Золедронова киселина Hospira се предлага в опаковка, съдържаща 1 флакон.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложението, 5,0 ml концентрат от един флакон или количеството на изтегления концентрат според изискванията трябва да се разрежи със 100 ml несъдържащ калций инфузионен разтвор (0,9% т./об. инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% т./об. глюкозен разтвор).

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

По време на приготвяне на разтвора трябва да се спазва асептична техника. 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 Золедренова киселина Hospira в обществената канализация.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2012 г.
Дата на последно подновяване: 24 август 2017 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един сак със 100 ml съдържа 4 mg золедронова киселина (zoledronic acid) (като монохидрат).

Един ml разтвор съдържа 0,04 mg золедронова киселина (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml съдържа 360 mg натрий на дозова единица.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

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 трябва да се предписва и прилага само от медицински специалисти с опит в приложението на интравенозни бифосфонати. Пациентите, лекувани със золедронова киселина, 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 единична доза 4 mg золедренова киселина.

Бъбречно увреждане

ТИХ:

Лечение със золедренова киселина 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 золедренова киселина при пациенти с мултиплен миелом или метастатични костни лезии от солидни тумори трябва да бъдат определени серумния креатинин и креатининов клирънс (CLcr). CLcr се изчислява от серумния креатинин чрез формулата на Cockcroft-Gault. Золедренова 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 золедренова 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 золедренова киселина (вж. също така точка 4.4):

Креатининов клирънс на изходно ниво (ml/min)	Препоръчителна доза Золедренова киселина Hospira*
> 60	$4,0$ mg золедренова киселина
50–60	$3,5$ mg* золедренова киселина
40–49	$3,3$ mg* золедренова киселина
30–39	$3,0$ mg* золедренова 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 приложение на золедренова 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 серумен креатинин на изходно ниво ($< 1,4$ mg/dl или < 124 $\mu\text{mol/l}$), покачване с $0,5$ mg/dl или 44 $\mu\text{mol/l}$;
- За пациенти с повишен креатинин на изходно ниво ($> 1,4$ 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 золедронова киселина при деца на възраст от 1 година до 17 години все още 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 Hospira инфузионен разтвор се прилага като еднократна интравенозна инфузия в продължение на не по-малко от 15 минути.

При пациенти с нормална бъбречна функция, дефинирана като $CL_{Cr} > 60 \text{ ml/min}$, золедронова киселина 4 mg/100 ml инфузионен разтвор може да се прилага направо, без допълнително разреждане.

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

За да пригответе намалени дози при пациенти с $CL_{Cr} \leq 60 \text{ ml/min}$ на изходно ниво, вижте Таблица 1 по-долу. Изтеглете указания обем Золедронова киселина Hospira инфузионен разтвор от сака преди приложение.

Таблица 1: Приготвяне на намалени дози на Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

Креатининов клирънс на изходно ниво (ml/min)	Изтеглете следното количество Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор (ml)	Коригирана доза (mg золедронова киселина)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Золедронова киселина Hospira концентрат не трябва да се смесва с други инфузионни разтвори и трябва да се прилага самостоятелно в отделна инфузионна линия.

Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани преди и след приложение на Золедронова киселина Hospira.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Преди приложение на золедренова 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 золедренова 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.

Други продукти, съдържащи золедренова киселина като активно вещество, са налични за индикацията остеопороза и лечение на болестта на Paget. Пациенти, които са на лечение със Золедренова киселина Hospira не трябва да бъдат лекувани със золедренова киселина или други бифосфонати съпътстващо, тъй като комбинираният ефект от двете вещества 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 золедренова 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.

Золедренова 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 золедренова киселина и други бифосфонати, също така и приложение на други нефротоксични лекарствени продукти. Въпреки че, рискът се намалява при доза на золедреновата 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 единична доза 4 mg золедренова киселина. Покачвания на серумния креатинин, макар и по-рядко, също настъпват при някои пациенти, при които золедренова киселина се прилага хронично в препоръчителни дози за предотвратяване на скелетно свързани инциденти.

Преди всяка следваща доза золедренова 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 золедренова киселина. При пациенти, при които по време на лечението бъбречната функция се влошава, терапията със золедренова киселина трябва да бъде прекратена. Лечението със золедренова киселина трябва да се поднови само когато стойността на серумния креатинин достигне 10% спрямо изходния. При подновяване на лечението золедренова киселина трябва да се прилага в същите дози, както преди прекъсване на лечението.

С оглед на потенциалното влияние на золедренова киселина върху бъбречната функция, липсата на данни за клинична безопасност при пациентите с тежко бъбречно увреждане на изходно ниво (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 тежко бъбречно увреждане на изходно ниво (креатининов клирънс < 30 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 налични ограничени клинични данни.

Остеонекроза

Остеонекроза на челюстта

В клиничните изпитвания при пациенти, приемащи золедронова киселина 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.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид когато се оценява индивидуалния риск от развитие на ОНЧ:

- активността на бифосфоната (по-висок риск при високо активни съединения), път на въвеждане (по-висок риск за парентерално приложение) и кумулативна доза
- карцином, 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 на стоматологично заболяване, лоша орална хигиена, пародонтоза, инвазивни стоматологични процедури (напр. екстракция на зъби) и лошо прилягащи 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.

По време на лечението, инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани само след внимателно обсъждане и трябва да се избягват непосредствено преди приложение на золедроновата киселина. При пациенти развиващи остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати стоматологична оперативна намеса може да влоши състоянието. За пациентите, нуждаещи се от стоматологични 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 бифосфонати 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 бифосфонати, 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 Hospira.

Мускулно-скелетна болка

В постмаркетинговия 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 конфигурация 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 събития (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 приложение 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.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 360 mg натрий на дозова единица, еквивалентно на 18% от максималния препоръчителен дневен прием (ПДП) 2 g натрий за възрастен, определен от СЗО.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В клинични проучвания, золедренова киселина е прилагана съпътстващо с често използвани противоракови средства, диуретици, антибиотици и аналгетици без да се извяват клинично значими взаимодействия. Золедренова киселина не показва значимо свързване с плазмените протеини и *in vitro* не инхибира човешките ензими Р450 (вж. точка 5.2), но не са провеждани официални проучвания за клиничните взаимодействия.

Повишено внимание се препоръчва, когато бифосфонатите се прилагат с аминогликозиди, 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 золедренова киселина се прилага с други потенциално нефротоксични лекарствени продукти. Трябва да се обърне внимание на възможността за развитие на хипомагнезиемия по време на лечението.

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

Препоръчва се повишено внимание при приложение на Золедренова киселина Hospira 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 съпътстващо.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

Не е известно дали золедренова киселина се екскретира в кърмата. Золедренова киселина е противопоказана при жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Золедренова 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 съединенията 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 золедреновата 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 приложение на золедронова киселина при шофиране и при работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В рамките на три дни след приложението 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 приложение на золедронова киселина в рамките на одобрените показания:

Нарушение на бъбречната функция, остеонекроза на челюстта, острофазова реакция, хипокалциемия, предсърдно мъждене, анафилаксия, интерстициална белодробна болест. Честотата на всеки от тези идентифицирани рискове е показана в Таблица 2.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени в Таблица 2, са събрани от клинични проучвания и постмаркетингови съобщения предимно при хронично лечение с 4 mg золедронова киселина:

Таблица 2

Нежеланите реакции са подредени в зависимост от честотата, в началото най-често срещаните, като се използва следното определение: 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).

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
	Чести:	Анемия
	Нечести:	Тромбоцитопения, левкопения
	Редки:	Панцитопения
<i>Нарушения на имунната система</i>		
	Нечести:	Реакции на свръхчувствителност
	Редки:	Ангионевротичен оток
<i>Психични нарушения</i>		
	Нечести:	Тревожност, нарушение на съня
	Редки:	Обърканост
<i>Нарушения на нервната система</i>		
	Чести:	Главоболие
	Нечести:	Замаяност, парестезии, дисгеузия, хипостезия, хиперестезия, тремор, сънливост

Нарушения на кръвта и лимфната система		
	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 бифосфонати) 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 Fanconi
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
	Чести:	Фебрилитет, грипо-подобен 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

Нарушения на кръвта и лимфната система		
Изследвания		
	Много чести:	Хипофосфатемия
	Чести:	Увеличени креатинин и урея в кръвта, хипокалциемия
	Нечести:	Хипомагнезиемия, хипокалиемия
	Редки:	Хиперкалиемия, хипернатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушение на бъбречната функция

Золедронова киселина е свързана със съобщения за случаи на бъбречна дисфункция. В сборен анализ на данните за безопасност от изпитванията за използване на золедронова киселина за предотвратяване на скелетно свързани инциденти при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, честотата на нежелани събития, засягащи бъбреците, за които се предполага, че са свързани със золедронова киселина (нежелани реакции), е както следва: мултиплен миелом (3,2%), карцином на простата (3,1%), карцином на гърдата (4,3%), белите дробове 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, съпътстваща употреба с нефротоксични лекарствени продукти или приложение на инфузията за по-кратко време от указаното. Съобщава се за влошаване на бъбречната функция, прогресия до бъбречна недостатъчност и диализа при приложение на началната доза или на единична доза 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, включително остеомиелит. По-голямата част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином, на които е проведена екстракция на зъб или друг вид стоматологична операция.

Предсърдно мъждене

При едно 3-годишно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-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 золедронова 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 золедронова киселина 5 mg и плацебо. Дисбалансът, наблюдаван при това проучване, не е бил наблюдаван при други проучвания със золедронова киселина, включително и тези със золедронова 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 приложение на инфузията със золедренова киселина и се определя също така с понятия като „грипоподобни“ или „последови“ 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 реакция на клас бифосфонати).

НЛР, свързани с хипокалциемия

Развитието на хипокалциемия е важен, установен риск, при приложение 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 приложение на золедренова киселина в дози до 48 mg по погрешка. 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: Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания, бифосфонати
АТС код: M05BA08

Золедренова 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, золедренова киселина подтиска костната резорбция без да повлиява неблагоприятно образуването, минерализацията или механичните свойства на костта.

В допълнение към мощното си подтискане на костната резорбция, золедренова киселина също така притежава някои антитуморни 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 лекарствени продукти, противоадхезивна и антиинвазивна активност.

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

Първото рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване сравнява золедренова киселина 4 mg спрямо плацебо за предотвратяване на скелетно свързани инциденти (ССИ) при пациенти с карцином на простатата. Золедренова 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 золедренова киселина 4 mg в сравнение с плацебо. Пациентите получаващи золедренова 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 золедренова киселина 4 mg имат патологични фрактури. Лечебните ефекти са по-слабо изразени при пациенти с бластни лезии. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 3.

Във второ проучване включващо солидни тумори различни от рака на гърда и простата, золедренова 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 золедренова киселина 4 mg в сравнение с плацебо. Резултатите за ефикасност са представени на Таблица 4.

Таблица 3: Резултати за ефикасност (пациенти с карцином на простатата получаващи хормонална терапия)						
	<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	214	208	214	208	214	208
Пациенти със ССИ (%)	38	49	17	25	26	33
р-стойност	0,028		0,052		0,119	
Средно време до ССИ (дни)	488	321	NR	NR	NR	640
р-стойност	0,009		0,020		0,055	
Ниво на скелетна болестност	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89

Таблица 3: Резултати за ефикасност (пациенти с карцином на простатата получаващи хормонална терапия)

	<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
р-стойност	0,005		0,023		0,060	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
р-стойност	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 4: 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
р-стойност	0,039		0,064		0,173	
Средно време до ССИ (дни)	236	155	NR	NR	424	307
р-стойност	0,009		0,020		0,079	
Ниво на скелетна болестност	1,74	2,71	0,39	0.63	1,24	1,89
р-стойност	0,012		0,066		0,099	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
р-стойност	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, двойносляпо проучване, фаза III 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 5.

Таблица 5: Резултати за ефикасност (пациенти с карцином на гърдата и мултиплен миелом)						
	<u>Всеки ССИ (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	золедренова киселина 4 mg	Пам 90 mg	золедренова киселина 4 mg	Пам 90 mg	золедренова киселина 4 mg	Пам 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Пациенти със ССИ (%)	48	52	37	39	19	24
p-стойност	0,198		0,653		0,037	
Средно време до ССИ (дни)	376	356	NR	714	NR	NR
p-стойност	0,151		0,672		0,026	
Ниво на скелетна болестност	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-стойност	0,084		0,614		0,015	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-стойност	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

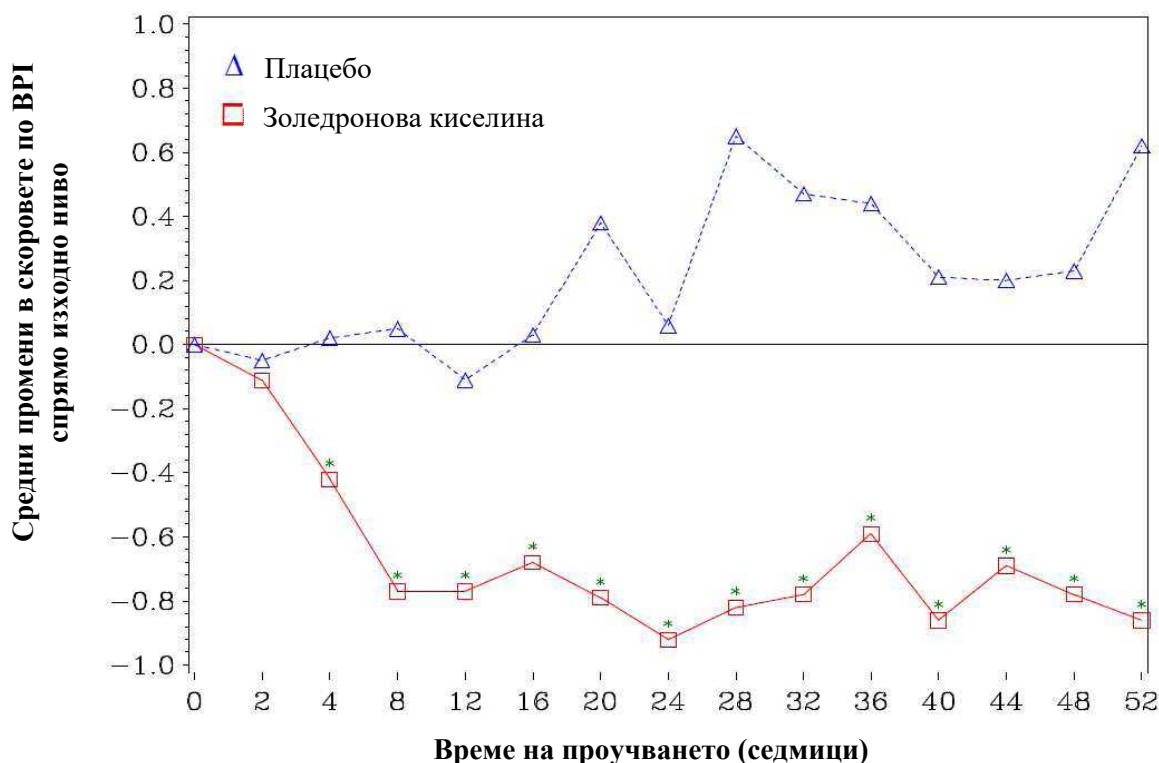
Золедренова киселина 4 mg е била изследвана и при едно двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 228 пациенти с документиран костни метастази в резултат на рак на гърдата, за да се оцени ефектът на золедренова киселина 4 mg върху съотношението на поява на скелетно-свързани инциденти (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 золедронова киселина и с плацебо групи.

Съотношението ССИ е 0,628 за золедронова киселина и 1,096 за плацебо. Съотношението на пациентите с поне едно ССИ (с изключение на хиперкациемия) е 29,8% в групата, лекувана със золедронова киселина спрямо 49,6% при плацебо групата ($p=0,003$). Медианата на времето до настъпване на първо ССИ не е постигната в групата на золедронова киселина в края на проучването и е значително по-дълга в сравнение с плацебо ($p=0,007$). Золедронова 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 золедроновата киселина, статистически значимо подобрение в скората за болка (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). Скорът за болка за золедронова киселина е бил значително под изходното ниво и намалението на болката се придружава от тенденция за намален скор при аналгетиците.

Фигура 1: Средни промени в скорите по ВРІ спрямо изходно ниво. Статистически значими разлики се отчитат (* $p<0,05$) при сравнение между видовете терапия (золедронова киселина 4 mg спрямо плацебо)



CZOL446EUS122/SWOG проучване

Основната цел на това наблюдателно 3 годишно проучване при пациенти с рак и костни метастази, получаващи золедронова 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 золедренова киселина се характеризира с намаляване на серумния калций и намаляване на уринната екскреция на калций. В проучвания фаза I за установяване на дозата при пациенти с лека до умерено изразена тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), ефективните тествани дози са в диапазона от около 1,2-2,5 mg.

За да се оцени ефекта на 4 mg золедренова 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 золедренова киселина 8 mg и на 7 за 4 mg и 8 mg золедренова киселина.

Наблюдавани са следните нива на отговор:

Таблица 6: Процент на напълно отговорилите на лечението според деня в комбинираните проучвания за ТИХ			
	Ден 4	Ден 7	Ден 10
Золедренова киселина 4 mg (N=86)	45,3% ($p=0,104$)	82,6% ($p=0,005$)*	88,4% ($p=0,002$)*
Золедренова 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- стойности, сравнени спрямо памидронат.			

Медиана на времето за достигане на нормокалциемия е 4 дни. Медиана на времето до рецидив (покачване на албумин-коригирания серумен калций $\geq 2,9$ mmol/l) е 30 до 40 дни за пациентите, лекувани със золедренова 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 золедренова киселина.

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

В клиничните проучвания проведени при пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), цялостният профил на безопасност сред трите терапевтични групи (золедренова 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 золедренова 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 золедренова киселина (до максимална единична доза 0,35 mg) на всеки 3 месеца, а пациентите на възраст от 3 до 17 години приемат 0,05 mg/kg золедренова киселина (до максимална единична доза 0,83 mg) на всеки 3 месеца. Проведено е и едно разширено проучване с цел изследване на дългосрочния общ и бъбречен профил на безопасност на приложената веднъж или два пъти годишно золедренова киселина, след 12-месечния период на разширено лечение, при деца, които са били в продължение на една година на лечение със золедренова киселина или памидронат в хода на основното 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 золедреновата 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 золедренова 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 золедренова 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. Използвана е следната конвенционална класификация: 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 7: 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:	Болка в крайниците, артралгия, мускулно-скелетна болка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
	Много	Пирексия, умора

	чести:	
	Чести:	Острофазова реакция, болка
Изследвания		
	Много чести:	Хипокалциемия
	Чести:	Хипофосфатемия

¹ Нежеланите събития, 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 золедренова 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 лекарствен 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 употребата 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 золедренова 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 се наблюдава акумулиране на золедренова киселина в плазмата след многократно приложение на всеки 28 дни. Золедренова 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 золедренова 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 площта под кривата плазмена концентрация/време.

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

Няма фармакокинетични данни за золедренова киселина при пациенти с хиперкалциемия или при пациенти с чернодробна недостатъчност. Золедренова 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 золедронова киселина.

Бъбречният клирънс на золедронова киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречният клирънс представящ $75 \pm 33\%$ 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 золедроновата киселина би бил 37% или съответно 72%, от този на пациентите с креатининов клирънс 84 ml/min. Налични са само ограничени данни за фармакокинетиката при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min).

В *in vitro* проучване золедронова киселина показва нисък афинитет към клетъчните компоненти 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 золедроновата 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 золедронова 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 золедроновата киселина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Субхронична и хронична токсичност

Золедронова 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 многократно приложение 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 с многократно парентерално приложение при животни, но общите нива без наблюдавани нежелани реакции (NOAELs) при единична 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

Золедронова 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 канцерогенен потенциал

Золедронова киселина не е показала мутагенност при проведените тестове и тестовите за канцерогенност не дават доказателства за канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се допуска да влиза в контакт с каквито и да било калций-съдържащи разтвори и не трябва да се смесва, или да се прилага интравенозно с други лекарствени продукти в една и съща инфузионна линия.

6.3. Срок на годност

Неотворен сак: 2 години

След първо отваряне: 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. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се еквилибрира на стайна температура преди да бъде приложен.

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

За условията на съхранение на този лекарствен продукт след първо отваряне вижте точка 6.3.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Полипропиленови сакове от 100 ml с полипропиленов извит порт, снабден с капачка, с външна обвивка от полиестер/полипропилен.

Вид на опаковката

Золедронова киселина Hospira се предлага в опаковка, съдържаща 1 сак.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

По време на приготвяне на разтвора трябва да се спазва асептична техника. 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 Золедронova киселина Hospira в обществената канализация.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/800/003

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

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2012 г.
Дата на последно подновяване: 24 август 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Hospira 5 mg/100 ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки сак със 100 ml разтвор съдържа 5 mg золедронова киселина (zoledronic acid) (като монохидрат).

Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 mg золедронова киселина, безводна (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на болест на Paget при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди приложението на Золедронова киселина Hospira пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани. Това е от особено значение при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и при такива, които получават диуретична терапия.

Препоръчва се да има достатъчен прием на калций и витамин D при приложение на Золедронова киселина Hospira.

При лечение на болест на Paget, золедронова киселина трябва да бъде предписвана само от лекари с опит в лечението на болестта на Paget. Препоръчителната доза е еднократна интравенозна инфузия на 5 mg золедронова киселина. При пациентите с болест на Paget е особено важно да се осигури достатъчно количество калций като добавка, съответстващо на поне 500 mg елементарен калций два пъти дневно, за срок от поне 10 дни след приложението на Золедронова киселина Hospira (вж. точка 4.4).

Повторно лечение на болест на Paget: След първоначално лечение със золедронова киселина на болестта на Paget, при отговорилите пациенти се наблюдава удължен период на ремисия. Повторното лечение се състои в приложението на допълнителна интравенозна инфузия на 5 mg золедронова киселина след интервал от една година или повече след първоначалното лечение при пациенти с рецидив на заболяването. Има ограничени данни относно повторното лечение на болестта на Paget (вж. точка 5.1).

Специални популации

Пациенти с бъбречни увреждания

Золедронова киселина Hospira е противопоказана при пациенти с креатининов клирънс $< 35 \text{ ml/min}$ (вж. точки 4.3 и 4.4).

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс $\geq 35 \text{ ml/min}$.

Пациенти с чернодробни увреждания

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага коригиране на дозата, тъй като бионаличността, разпределението и елиминирането са сходни при пациенти в старческа възраст и при по-млади лица.

Педиатрична популация

Золедронова киселина Hospira не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години. Липсват данни при деца на възраст под 5 години. Наличните понастоящем данни при деца на възраст от 5 до 17 години са описани в точка 5.1.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Золедронова киселина Hospira (5 mg в 100 ml разтвор, готов за инфузиране) се прилага през инфузионна линия с вентил бавно и с постоянна скорост на инфузията. Времетраенето на инфузията не трябва да бъде по- кратко от 15 минути. За информация, свързана с инфузията на Золедронова киселина Hospira, вижте точка 6.6.

Пациентите, лекувани със Золедронова киселина Hospira, трябва да получат листовката на продукта и напомнящата карта на пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други бифосфонати или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с хипокалциемия (вж. точка 4.4).
- Тежко бъбречно увреждане с креатининов клирънс $< 35 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.4).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

Употребата на Золедронова киселина Hospira при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 35 \text{ ml/min}$) е противопоказана поради повишения риск от бъбречна недостатъчност в тази популация.

След приложение на золедронова киселина са наблюдавани случаи на бъбречно увреждане (вж. точка 4.8), особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция или с допълнителни рискови фактори като напреднала възраст, съпътстващ прием на нефротоксични лекарствени

продукти, съпътстваща диуретична терапия (вж. точка 4.5) или дехидратация, възникнала след приложението на золедронова киселина. Случаите на бъбречно увреждане се наблюдават при пациенти след еднократно приложение. При пациенти с подлежащо нарушение на бъбречната функция или с наличие на някой от описаните по-горе рискови фактори, в редки случаи се развива бъбречна недостатъчност, изискваща хемодиализа или с летален изход.

За да се намали рискът от нежелани реакции от страна на бъбреците, трябва да се имат предвид следните предпазни мерки:

- Креатининовият клирънс трябва да се изчисли на базата на актуалното телесно тегло, като се използва формулата на Cockcroft-Gault, преди приложението на всяка доза Золедронова киселина Hospira.
- Преходното повишаване на серумния креатинин може да бъде по-високо при пациентите с подлежащо нарушение на бъбречната функция.
- При рискови пациенти трябва да се има предвид временно проследяване на нивата на серумния креатинин.
- Золедронова киселина трябва да се прилага с повишено внимание при съпътстваща употреба с други лекарствени продукти, които могат да увредят бъбречната функция (вж. точка 4.5).
- Пациентите, особено тези в старческа възраст и тези, приемащи диуретична терапия, трябва да бъдат достатъчно хидратирани преди приложението на золедронова киселина.
- Единична доза на золедронова киселина не трябва да превишава 5 mg и продължителността на инфузията трябва да бъде поне 15 минути (вж. точка 4.2).

Хипокалциемия

Преди започване на терапията със золедронова киселина, предшестваща хипокалциемия трябва да се лекува с достатъчен прием на калций и витамин D (вж. точка 4.3). Други нарушения на минералния метаболизъм също трябва да бъдат адекватно лекувани (напр. намален паратиреоиден резерв, чревна малабсорбция на калций). При тези пациенти лекарите трябва да имат предвид клинично проследяване.

За болестта на Paget е характерен повишен костен обмен. Вследствие бързото начало на ефекта на золедронова киселина върху костния обмен, може да настъпи преходна, понякога симптоматична хипокалциемия, която обичайно е най-изразена в първите 10 дни след инфузията на золедронова киселина (вж. точка 4.8).

При приложение на золедронова киселина се препоръчва да има достатъчен прием на калций и витамин D. В допълнение, при пациенти с болест на Paget е особено важно да се осигури достатъчно количество калций като добавка, съответстващо на поне 500 mg елементарен калций два пъти дневно, за срок от поне 10 дни след приложението на золедронова киселина (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите на хипокалциемия и да получат адекватно клинично наблюдение по време на рисковия период. При пациентите с болест на Paget се препоръчва измерване на серумния калций преди вливане на золедронова киселина.

При пациентите приемащи бифосфонати, включително золедронова киселина, има редки съобщения за тежка и понякога инвалидизираща болка в костите, ставите и/или мускулите (вж. точка 4.8).

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

По време на постмаркетинговия период, има съобщения за случаи на ОНЧ при пациенти, получаващи золедренова киселина, за лечение на остеопороза (вж. точка 4.8).

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

При оценяване на индивидуалния риск за развитие на ОНЧ, трябва да се има предвид следното:

- Активността на лекарствения продукт, който потиска костната резорбция (по-висок риск при по-високо активните вещества), пътът на въвеждане (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативната доза.
- Рак, коморбидни състояния (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене.
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчетерапия в областта на главата и шията.
- Лоша устна хигиена, периодонтални заболявания, лошо прилепващи зъбни протези, анамнеза за стоматологични заболявания, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъби.

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, неоздравяващи разязвявания или наличие на секрция, по време на лечението със золедренова киселина. По време на лечението инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани с повишено внимание и да се избягват непосредствено преди приложение на золедреновата киселина.

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 золедренова киселина, докато състоянието претърпи обратно развитие, а съпътстващите рискови фактори бъдат намалени, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

При лечение с бифосфонати 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 бифосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

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 конфигурация 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.

Реакции на острата фаза

Наблюдавани са реакции на острата фаза (acute phase reactions, APRs) или постдозови симптоми като висока температура, мialгия, грипоподобни симптоми, артралгия и главоболие, по-голямата част от които са настъпили в рамките на три дни след прилагането на Золедренова киселина Hospira.

Понякога APRs могат да бъдат сериозни или с удължена продължителност. Честотата на постдозовите симптоми може да бъде намалена чрез прием на парацетамол или ибупрофен непосредствено след приложението на Золедренова киселина Hospira. Също така е препоръчително лечението да се отложи, ако пациентът е клинично нестабилен поради остро заболяване, при което една APR може да представлява проблем (вж. точка 4.8).

Общи

Други продукти, съдържащи золедренова киселина като активно вещество, са на разположение за онкологични индикации. Пациентите, лекувани със Золедренова киселина Hospira не трябва да бъдат лекувани съпътстващо с такива продукти или други бифосфонати, тъй като комбинираният ефект на тези средства не е известен.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий трябва да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания на взаимодействията с други лекарствени продукти. Золедренова киселина не се метаболизира системно и при хора не повлиява цитохром P450 ензимите *in vitro* (вж. точка 5.2). Золедренова киселина не се свързва във висока степен с плазмените протеини (свързват се приблизително 43-55%) и следователно са малко вероятни взаимодействия, предизвикани от изместването на други лекарствени продукти, свързани във висока степен с плазмените протеини.

Золедренова киселина се елиминира чрез бъбречна екскреция. Необходимо е повишено внимание при съпътстващото приложение на золедренова киселина с лекарствени продукти, които значимо могат да повлияят бъбречната функция (напр. аминогликозиди или диуретици, които биха могли да предизвикат дехидратация) (вж. точка 4.4).

При пациенти с нарушена бъбречна функция може да се повиши системната експозиция на съпътстващо прилагани лекарствени продукти, които се екскретират предимно през бъбреците.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Золедренова киселина Hospira не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Бременност

Золедронова киселина Hospira е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни за употребата на золедронова киселина при бременни жени. Проучванията със золедронова киселина при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Золедронова киселина Hospira е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали золедронова киселина се екскретира в кърмата.

Фертилитет

Золедронова 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 замаяност, могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият процент пациенти, които са имали нежелани реакции след приложение на дозата, са 44,7%, 16,7% и 10,2% - съответно след първото, второто и третото вливане. Честотата на отделните нежелани реакции след първото вливане е: пирексия (17,1%), миалгия (7,8%), грипоподобно заболяване (6,7%), артралгия (4,8%) и главоболие (5,1%), вижте „реакции на острата фаза“ по-долу.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA - по системо-органи класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно 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). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

Инфекции и инфестации	<i>Нечести</i>	Грип, назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Нечести</i>	Анемия
Нарушения на имунната система	<i>С неизвестна честота**</i>	Реакции на свръхчувствителност, включващи редки случаи на бронхоспазм, уртикария и ангиоедем и много редки случаи на анафилактични реакции/шок

Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Чести</i>	Хипокалциемия*
	<i>Нечести</i>	Понижен апетит
	<i>Редки</i>	Хипофосфатемия
Психични нарушения	<i>Нечести</i>	Безсъние
Нарушения на нервната система	<i>Чести</i>	Главоболие, замаяност
	<i>Нечести</i>	Летаргия, парестезия, сънливост, тремор, синкоп, дисгеузия
Нарушения на очите	<i>Чести</i>	Очна хиперемия
	<i>Нечести</i>	Конюнктивит, болка в окото
	<i>Редки</i>	Увеит, еписклерит, ирит
	<i>С неизвестна честота**</i>	Склерит и пареофталмия
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>Нечести</i>	Вертиго
Сърдечни нарушения	<i>Чести</i>	Предсърдно мъждене
	<i>Нечести</i>	Сърцебиене
Съдови нарушения	<i>Нечести</i>	Хипертония, зачервяване
	<i>С неизвестна честота**</i>	Хипотония (при някои пациенти са налице подлежащи рискови фактори)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>Нечести</i>	Кашлица, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	<i>Чести</i>	Гадене, повръщане, диария
	<i>Нечести</i>	Диспепсия, болка в горната част на корема, болка в корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, запек, сухота в устата, езофагит, зъбобол, гастрит [#]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Нечести</i>	Обрив, хиперхидроза, сърбеж, еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Чести</i>	Миалгия, артралгия, болка в костите, болка в гърба, болка в крайниците
	<i>Нечести</i>	Болки във врата, мускулно-скелетна скованост, подуване на ставите, мускулни спазми, мускулно-скелетна гръдна болка, мускулно-скелетни болки, скованост на ставите, артрит, мускулна слабост
	<i>Редки</i>	Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост† (нежелана реакция на клас бифосфонати)
	<i>Много редки</i>	Остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бифосфонати)
	<i>С неизвестна честота**</i>	Остеонекроза на челюстта (вж. точки 4.4 и 4.8 “Ефекти на лекарствения клас”)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Нечести</i>	Повишаване на креатинина в кръвта, полакиурия, протеинурия

	<i>С неизвестна честота**</i>	Бъбречно увреждане. Съобщава се за редки случаи на бъбречна недостатъчност, изискваща хемодиализа и редки случаи с фатален изход при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция или с допълнителни рискови фактори като напреднала възраст, едновременен прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстваща диуретична терапия или дехидратация, възникнала след инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8 “Ефекти на лекарствения клас”)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Много често</i>	Пирексия
	<i>Често</i>	Грипоподобно заболяване, втрисане, умора, астения, болка, общо неразположение, реакции на мястото на инфузията
	<i>Нечесто</i>	Периферни отоци, жажда, острофазова реакция, гръдна болка, която не е свързана със сърцето
	<i>С неизвестна честота**</i>	Дехидратация, вследствие на реакции на острата фаза (възникнали след приложение на инфузията симптоми като пирексия, повръщане или диария)
Изследвания	<i>Често</i>	Повишен С-реактивен протеин
	<i>Нечесто</i>	Понижен калций в кръвта

Наблюдават се при пациенти, приемащи съпътстващо и глюкокортикостероиди.

* Често само при болест на Paget.

** На база съобщения от постмаркетинговия период. От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

† По време на постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Предсърдно мъждене

В изпитването HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (вж. точка 5.1), общата честота 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 и плацебо. Степента на сериозни нежелани събития, свързани с предсърдно мъждене, е по-висока при пациентите, приемащи золедренова киселина (1,3%) (51 от общо 3 862), спрямо пациентите, получаващи плацебо (0,6%) (22 от общо 3 852). Механизмът, на който се дължи по-честата поява на предсърдно мъждене, е неизвестен. В изпитванията за остеопороза (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) сборната честота на случаите на предсърдно мъждене е сравнима между золедренова киселина (2,6%) и плацебо (2,1%). Сборната честота на сериозни нежелани събития, свързани с предсърдно мъждене, е 1,3% за золедренова киселина и 0,8% за плацебо.

Ефекти на лекарствения клас

Бъбречно увреждане

Золедронова киселина е свързана с увреждане на бъбреците, проявяващо се с влошаване на бъбречната функция (т.е. повишаване на серумния креатинин) и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Бъбречно увреждане се наблюдава след приложение на золедронова киселина, особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция или с допълнителни рискови фактори (напр. напреднала възраст, онкологични пациенти, провеждащи химиотерапия, съпътстващ прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстваща диуретична терапия, тежка дехидратация), като по-голяма част от тези пациенти получават доза 4 mg на всеки 3-4 седмици, но се наблюдава и при пациенти след еднократно приложение.

В клинични изпитвания за остеопороза, промяната в креатининовия клирънс (определян всяка година преди приложение на дозата) и честотата на бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане са сравними в двете терапевтични групи, на золедронова киселина и на плацебо, за период от три години. Съществува преходно покачване на серумния креатинин, наблюдавано в рамките на 10 дни при 1,8% от лекуваните със золедронова киселина пациенти спрямо 0,8% при пациентите лекувани с плацебо.

Хипокалциемия

В клинични изпитвания за остеопороза приблизително 0,2% от пациентите са имали забележимо понижаване на нивото на серумния калций (по-малко от 1,87 mmol/l) след приложение на золедронова киселина. Не са наблюдавани симптоматични случаи на хипокалциемия.

В изпитванията при болест на Paget, симптоматична хипокалциемия се наблюдава при приблизително 1% от пациентите, като отзвучава при всички.

По лабораторни данни, преходно асимптоматично понижение на нивата на калций под долната граница на нормата (под 2,10 mmol/l) са възникнали при 2,3% от пациентите, лекувани със золедронова киселина в хода на едно голямо клинично изпитване, в сравнение с 21% от пациентите, лекувани със золедронова киселина в изпитванията при болест на Paget. Честотата на хипокалциемия е много по-ниска след последващи вливания.

Всички пациенти получават адекватен допълнителен внос на витамин D и калций - в изпитването за постменопаузална остеопороза, в изпитването за предотвратяване на клинични фрактури след фрактура на бедрената кост и в изпитванията при болест на Paget (вж. също точка 4.2). В изпитването за предотвратяване на клинични фрактури при пациенти с претърпяна наскоро фрактура на бедрената кост, нивата на витамин D не са били рутинно измервани, но болшинството от пациентите са получили натоварваща доза витамин D преди приложението на золедронова киселина (вж. точка 4.2).

Локални реакции

В голямо клинично изпитване, има съобщения (0,7%) за локални реакции на мястото на инфузията, като зачервяване, подуване и/или болка след приложение на золедронова киселина.

Остеонекроза на челюстта

Съобщава се за случаи на остеонекроза на челюстта, основно при пациенти с карцином, лекувани с лекарствени продукти, потискащи костната резорбция, включително золедронова киселина (вж. точка 4.4). В голямо клинично изпитване при 7 736 пациенти, има съобщения за остеонекроза на челюстта при един пациент, лекуван със золедронова киселина и при един пациент, лекуван с плацебо. Има съобщения за случаи на ОНЧ и по време на постмаркетинговия период на золедронова киселина.

Реакции на острата фаза

Общият процент пациенти, съобщавали реакции на острата фаза или постдозови симптоми (включително сериозни случаи) след приложение на золедренова киселина, е както следва (данни за честотата, получени от проучването при лечение на постменопаузална остеопороза): висока температура (18,1%), миалгия (9,4%), грипоподобни симптоми (7,8%), артралгия (6,8%) и главоболие (6,5%), повечето от които са настъпили в рамките на първите три дни след приложението на золедренова киселина. Повечето от тези симптоми са били леки до умерени по тежест и са отзвучали в рамките на 3 дни след появата им. Честотата на тези симптоми намалява с последващите годишни дози золедренова киселина. В изпитване с по-малък брой участници, в което е прилагана профилактика срещу нежелани реакции, процентът на пациентите, които са имали нежелани реакции е бил по-нисък (19,5%, 10,4% и 10,7% съответно след първата, втората и третата инфузия) (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. Пациентите, които са получили дози по-високи от препоръчителните, трябва да бъдат внимателно проследявани. В случай на предозиране, водещ до клинично значима хипокалциемия, обратно развитие може да се постигне с перорален прием на добавки с калций и/или с интравенозна инфузия на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Золедренова киселина принадлежи към класа на азот-съдържащите бифосфонати и въздейства предимно върху костта. Тя е инхибитор на остеокласт-медираната костна резорбция.

Фармакодинамични ефекти

Селективното действие на бифосфонатите върху костта се основава на техния висок афинитет към минерализираната кост.

Основната таргетна молекула на золедренова киселина в остеокластите е ензимът фарнезил-пирофосфат синтаза. Дългата продължителност на действие на золедренова киселина може да се обясни с високия афинитет за свързване с активното място на фарнезил-пирофосфат (ФПФ) синтазата и със силният ѝ афинитет за свързване към минерализираната кост.

Лечението със золедренова киселина бързо намалява скоростта на костен обмен от повишените след менопауза нива с надир за маркерите за резорбция, наблюдаван на 7-мия ден и за маркерите за образуване на 12-та седмица. След това костните маркери се стабилизират в

рамките на пременструалните граници. Не се наблюдава прогресивно понижаване на маркерите за костен обмен при многократно ежегодно приложение.

Клинична ефикасност при лечение на болест на Paget

Золедронова киселина е проучвана при мъже и жени на възраст над 30 години основно с леки до умерено-тежки форми на болест на Paget (средни серумни нива на алкалната фосфатаза, при включване в проучването 2,6-3,0 пъти над горната граница на нормата за съответната възрастова група) потвърдени рентгенологично.

Ефикасността на една инфузия 5 mg золедронова киселина спрямо дневни дози 30 mg ризедронат за 2 месеца е показана в две шест-месечни сравнителни проучвания. След 6 месеца, золедронова киселина показва терапевтичен отговор и нормализиране на нивата на серумната алкална фосфатаза (САФ) в 96% (169/176) и 89% (156/176), в сравнение със 74% (127/171) и 58% (99/171) за ризедронат (всички $p < 0,001$).

В сборни резултати, подобно намаляване на интензитета на болката и скоростите за повлияване на болката спрямо изходните се наблюдава след 6 месеца за золедронова киселина и ризедронат.

Пациентите, класифицирани като отговорили на лечението в края на 6 месечното основно проучване, са избрани за включване в разширен период на проследяване. От 153 пациенти лекувани със золедронова киселина и 115 пациенти лекувани с ризедронат, включени в разширеното проучване за наблюдение, след медиана на продължителност на наблюдението от 3,8 години от времето на приложение, процентът пациенти, при които е прекратен разширения период на проследяване поради необходимост от повторно лечение (клинична преценка) е по-висок при ризедронат (48 пациенти или 41,7%), в сравнение със золедронова киселина (11 пациенти или 7,2%). Средното време на прекратяване на разширения период на проследяване поради необходимост от повторно лечение на болестта на Paget след приложение на първоначалната доза, е по-продължително при золедронова киселина (7,7 години), в сравнение с ризедронат (5,1 години).

Шест пациенти, при които е постигнат терапевтичен отговор 6 месеца след лечение със золедронова киселина и които са получили рецидив на заболяването през периода на разширеното наблюдение, са лекувани повторно със золедронова киселина след период средно 6,5 години след първоначалното лечение. Пет от 6-те пациенти са имали ниво на серумната алкална фосфатаза в нормални граници на месец 6 (Последно извършено наблюдение (Last Observation Carried Forward, LOCF)).

Шест месеца след лечение с 5 mg золедронова киселина, е оценена костната хистология при 7 пациенти с болест на Paget. Резултатите от костната биопсия показват кост с нормални качества, без данни за нарушено костно ремоделиране и без данни за дефекти на минерализацията. Тези резултати са в съгласие с данните от биохимичните маркери, показващи нормализиране на костния обмен.

Педиатрична популация

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години, лекувани с глюкокортикоиди, които са имали намалена костна минерална плътност (Z-скор за КМП на лумбални прешлени -0,5 или по-малко) и фрактури, в резултат на лек удар/чупливост. Пациентската популация, рандомизирана в това проучване (ITT популация), включва пациенти с няколко подвида ревматологични заболявания, възпалително заболяване на червата или мускулна дистрофия на Duchenne. Проучването е планирано да включва 92 пациенти обаче само 34 пациенти са включени и рандомизирани да получават или 0,05 mg/kg (макс. 5 mg) интравенозна инфузия на золедронова киселина два пъти годишно, или плацебо за една година. Всички пациенти е трябвало да получават фонова терапия с витамин D и калций.

Инфузията на золедренова киселина води до повишение на разликата в средните стойности на най-малките квадрати (LS) на Z-скора за КПМ на лумбалните прешлени 0,41 на 12-ия месец, отнесено към изходно ниво, в сравнение с плацебо (95% CI: 0,02, 0,81; съответно 18 и 16 пациенти). Не се наблюдава ефект върху Z-скора за КПМ на лумбалните прешлени след 6 месеца лечение. На 12-ия месец се наблюдава статистически значимо ($p < 0,05$) понижение при три маркера за костен обмен (PINP, BSAP, NTX) в групата на золедренова киселина в сравнение с групата на плацебо. Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на общото костно минерално съдържание в организма между пациентите на лечение със золедренова киселина спрямо тези на плацебо на 6-ия или 12-ия месец. Няма ясно доказателство, установяващо връзка между промените на КМП и превенцията на фрактури при деца с развиващ се скелет.

В групата на золедренова киселина не са наблюдавани нови фрактури на прешлените, докато в групата на плацебо е имало две нови фрактури.

Най-често съобщаваните нежелани реакции след инфузия на золедренова киселина са артралгия (28%), пирексия (22%), повръщане (22%), главоболие (22%), гадене (17%), миалгия (17%), болка (17%), диария (11%) и хипокалциемия (11%).

В групата на золедренова киселина повече пациенти съобщават сериозни нежелани събития отколкото в групата на плацебо (5 [27,8%] пациенти спрямо 1 [6,3%] пациент).

При 12-месечно открито продължение на гореспоменатото основно проучване, не са наблюдавани нови клинични фрактури. Въпреки това 2-ма пациенти, по един от всяка група на лечение в основното проучване (в групата на золедренова киселина: 1/9, 11,1% и на плацебо: 1/14, 7,1%), са получили нови морфометрични вертебрални фрактури. Няма нови данни за безопасност.

От тези проучвания не може да се установят данни за дългосрочната безопасност в тази популация.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ золедренова киселина във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Paget (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата 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.

Разпределение

След започване на инфузията на золедренова киселина, плазмените нива на золедренова 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.

Елиминиране

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 се наблюдава кумулиране на золедренова киселина в плазмата след многократно

приложение на всеки 28 дни. . Фазите на ранна диспозиция (α и β , с горните стойности на $t_{1/2}$) вероятно представляват бързо натрупване в костта и екскреция чрез бъбреците.

Золедронова 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. . Натрупването в костите е характерно за всички бифосфонати и вероятно се дължи на структурното сходство с пирофосфата. Подобно на останалите бифосфонати золедронова киселина се задържа в костите за много дълго време. От костната тъкан золедронова 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. Интер- и интраиндивидуалните вариации на плазмения клирънс на золедроновата киселина са съответно 36% и 34%. Удължаването на времето за инфузия от 5 до 15 минути води до 30% намаляване на концентрацията на золедронова киселина в края на инфузията, но не оказва ефект по отношение на площта под кривата плазмена концентрация/време.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Не са извършвани проучвания на взаимодействията на золедронова киселина с други лекарствени продукти. Тъй като при хора золедронова киселина не се метаболизира и е установено, че има малък или няма капацитет като директно действащ и/или необратим, зависещ от метаболизма инхибитор на P450 ензимите, няма вероятност золедронова киселина да намали метаболитния клирънс на вещества, метаболизирани чрез цитохром P450 ензимните системи. Золедронова киселина не се свързва във висока степен с плазмените протеини (свързана е приблизително 43-55%) и свързването не зависи от концентрацията. Затова взаимодействия, произлизащи от изместване от свързани във висока степен с плазмените протеини лекарствени продукти, са малко вероятни.

Специални популации (вж. точка 4.2)

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на золедронова киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречния клирънс, представящ $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е средно 84 ± 29 ml/min (от 22 до 143 ml/min) при проучваните 64 пациенти. Наблюдаваните малки покачвания на $AUC_{(0-24h)}$, от около 30% до 40% при лека до умерено-тежка бъбречна недостатъчност, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция и липсата на кумулация на лекарствения продукт при многократно приложение независимо от бъбречната функция, показва, че не е необходимо коригиране на дозата на золедронова киселина при леко ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) и умерено-тежко бъбречно увреждане с крaтининов клирънс до 35 ml/min. Употребата на золедронова киселина при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 35 ml/min) е противопоказана поради повишения риск от бъбречна недостатъчност в тази популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Най-високата нелетална единична интравенозна доза е 10 mg/kg телесно тегло при мишки и 0,6 mg/kg при плъхове. При проучвания с инфузия на единична доза при кучета, 1,0 mg/kg (6 пъти над препоръчителната терапевтична експозиция при хора на базата на AUC) приложена за 15 минути е била добре понесена без проява на бъбречни ефекти.

Субхронична и хронична токсичност

В проучванията с интравенозни инфузии бъбречната поносимост на золедронова киселина е установена при плъхове след като са им приложени 0,6 mg/kg под формата на 15-минутни инфузии през 3-дневни интервали, общо шест пъти (за кумулативна доза, която отговаря на

нива на AUC около 6 пъти над терапевтичната експозиция при хора) докато пет 15-минутни инфузии на 0,25 mg/kg приложени през 2-3-седмични интервали (кумулятивна доза съответстваща на 7 пъти над терапевтичната експозиция при хора) са били добре понесени при кучета. В проучванията с интравенозен болус дозите, които са понасяни добре намаляват с увеличаване продължителността на проучването: 0,2 и 0,02 mg/kg на ден се понасят добре за 4 седмици при плъхове и кучета съответно, но само 0,01 mg/kg и 0,005 mg/kg се понасят при плъхове и кучета съответно, когато са прилагани за 52 седмици.

Дългосрочни, повтарящи се приложения като кумулативни експозиции достатъчно превишаващи максимално допустимите експозиции при хора, водят до токсикологични ефекти в други органи, включващи стомашно-чревния тракт и черния дроб, и на местата на интравенозното приложение. Не е известна клиничната значимост на тези находки. Най-често срещаната находка в проучванията с многократно приложение 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 веществото.

Репродуктивна токсичност

Тератологични проучвания са проведени при два вида, и двете при подкожно приложение. Тератогенност се наблюдава при плъхове в дози $\geq 0,2$ mg/kg и се извява с външни, висцерални и скелетни малформации. Дистокия се наблюдава при най-ниската доза тествана при плъхове (0,01 mg/kg телесно тегло). При зайци не се наблюдават тератогенни или ембрио/фетални ефекти, макар че токсичност за майката е отбелязана при 0,1 mg/kg в резултат на понижени нива на калций.

Мутагенност и канцерогенен потенциал

Золедронова киселина не е показала мутагенност при проведените тестове и тестовете за канцерогенност не дават доказателства за канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се допуска да влиза в контакт с каквито и да било калций-съдържащи разтвори. Золедронова киселина Hospira не трябва да се смесва, или да се прилага интравенозно с други лекарствени продукти в една и съща инфузионна линия.

6.3. Срок на годност

Неотворен сак: 2 години

След отваряне: 24 часа при 2°C - 8°C

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.

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на този лекарствен продукт след първо отваряне вижте точка 6.3.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Полипропиленови сакове от 100 ml с полипропиленов извит порт, снабден с капачка, с външна обвивка от полиестер/полипропилен.

Вид на опаковката

Золедронова киселина Hospira се предлага в опаковка, съдържаща един сак.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

При съхранение в хладилник, оставете охладения разтвор да достигне стайна температура преди да бъде приложен. По време на приготвяне на разтвора трябва да се спазва асептична техника.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/800/004

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2012 г.
Дата на последно подновяване: 24 август 2017 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН 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**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

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 (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ 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)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения План за управление на риска, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР 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**

ПРУ 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

КУТИЯ ЗА 1 ФЛАКОН КАТО ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Hospira 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

Съдържа също манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
4 mg/5 ml
1 флакон

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

Преди употреба прочетете листовката.
Само за интравенозно приложение.
Да се разрежи преди употреба.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ 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:

След разреждане е стабилен за 24 часа при 2°C - 8°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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 Hospira 4 mg/5 ml стерилен концентрат
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Да се разрежи преди употреба.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ ЗА 1 САК КАТО ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор
золедронова киселина

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, натриев цитрат, вода за инжекции и натриев хлорид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор
4 mg/100 ml *(да се появи в кръгче)*
1 инфузионен сак

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

Преди употреба прочетете листовката.
Само за интравенозно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ 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:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/800/003

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 САКА

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

Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml (*в кръгче*) инфузионен разтвор
золедронова киселина
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

(included in section 1 text)

6. ДРУГО

Pfizer Europe MA EEIG

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ ЗА 1 САК КАТО ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Hospira 5 mg/100 ml инфузионен разтвор
золедронова киселина

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

Един сак от 100 ml съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 интравенозен сак

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

Преди употреба прочетете листовката.
Само за интравенозно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ 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:
След отваряне: 24 часа при 2°C – 8°C

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/800/004

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 САКА

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

Золедронова киселина Hospira 5 mg/100 ml (*в кръгче*) инфузионен разтвор
золедронова киселина
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

(included in section 1 text)

6. ДРУГО

Pfizer Europe MA EEIG

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Золедронова киселина Hospira 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор золедронова киселина (zoledronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате 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 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 Hospira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Hospira
3. Как се прилага Золедронова киселина Hospira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Золедронова киселина Hospira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1 Какво представлява Золедронова киселина Hospira и за какво се използва

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

- **За предотвратяване на костни усложнения**, напр. фрактури, при възрастни пациенти с костни метастази (разпространение на рака от първичното му местоположение към костите).
- **За 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 Hospira

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 Hospira, и периодично ще проследява Вашия отговор към провежданото лечение.

Золедронова киселина Hospira не трябва да Ви бъде прилагана:

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Hospira:

- ако имате или сте имали **проблем с бъбреците**

- ако имате или сте имали **болка, подуване или сковане** 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 Hospira.

ако провеждате **зъболечение** или Ви предстои стоматологична операция, информирайте Вашия стоматолог, че провеждате лечение със Золедронова киселина Hospira и информирайте Вашия лекар относно провежданото зъболечение.

Докато провеждате лечение със Золедронова киселина Hospira, 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 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. Неправилен сърдечен ритъм (сърдечна аритмия), гърчове, спазми и потрепване на мускулите (тетания) се съобщават вторично, в резултат 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 приложение на първата доза Золедронова киселина Hospira. Ще получите достатъчно калций и витамин D под формата на хранителни добавки.

Пациенти на възраст на и над 65 години

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

Деца и юноши

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

Други лекарства и Золедронова киселина Hospira

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате 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 калций в кръвта.
- Талидомид (лекарство, което се използва за лечение на определен вид рак на кръвта, ангажиращ костите) или някои други лекарства, за които е известно, че може да увредят бъбреците.
- Всяко друго лекарство, което също съдържа золедронова киселина и се използва за лечение на остеопороза или други неракови заболявания на костите или който и да е друг бифосфонат, тъй като комбинираният ефект от приложението на тези лекарства съпътстващо със Золедронова киселина Hospira не е известен.

- Анти-ангиогенни лекарства (използвани при лечение на рак), тъй като комбинацията на тези лекарства и Золедренова киселина Hospira е свързана с повишен риск от развитие на остеонекроза на челюстта (ОНЧ).

Бременност и кърмене

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

Ако кърмите, не трябва да Ви бъде прилагана Золедренова киселина Hospira.

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 Золедренова киселина Hospira. Ето защо, трябва да внимавате, когато шофирате, използвате машини или изпълнявате други задачи, които изискват повишено внимание.

Золедренова киселина Hospira съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3 Как се прилага Золедренова киселина Hospira

- Золедренова киселина Hospira трябва да се прилага само от медицински специалисти с опит в приложението на бифосфонати интравенозно, т.е. във вената (посочено също като „i.v.” приложение)
- 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, медицинска сестра или фармацевт.

Какво количество Золедренова киселина Hospira се прилага

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

Колко често се прилага Золедренова киселина Hospira

- Ако провеждате лечение за предотвратяване на костни усложнения, вследствие на костни метастази, ще Ви бъде прилагана по една инфузия Золедренова киселина Hospira 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 Золедренова киселина Hospira

Как се прилага Золедренова киселина Hospira

- Золедренова киселина Hospira 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 с калций и витамин D, които да приемат всеки ден.

Ако Ви е приложена повече Золедренова киселина Hospira 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.

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 дентален лекар ако получите подобни симптоми докато сте на лечение със Золедронова киселина Hospira 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 золедронова киселина е причина за този неправилен сърдечен ритъм, но Вие трябва да информирате Вашия лекар, ако получите такива симптоми след приложение 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 Hospira или след спиране на лечението.

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 телото.
- Повишено изпотяване.
- Сънливост.
- Замъглено зрение, сълзене от окото, чувствителност на окото към светлина.
- Внезапно чувство на студ с примаяване, 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.
- Интерстициална белодробна болест (възпаление на тъкънта около въздушната обвивка на белите дробове).
- 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 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 Hospira

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

6 Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Золедронова киселина Hospira

- Активно вещество на Золедронова киселина Hospira: золедронова киселина. Един флакон съдържа 4 mg золедронова киселина (като монохидрат).
- Други съставки: манитол, натриев цитрат, вода за инжекции.

Как изглежда Золедронова киселина Hospira и какво съдържа опаковката

Золедронова киселина Hospira се предлага като течен концентрат (посочен като „концентрат за инфузионен разтвор” или „стерилен концентрат”) във флакони. Един флакон съдържа 4 mg золедронова киселина.

Всяка опаковка съдържа един флакон с концентрат.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

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

BE/LU

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

LT

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

BG

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

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

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

DE

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

NL

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

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

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

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

IE

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

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

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

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK(Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

Как се приготвя и прилага Золедронова киселина Hospira

- За да пригответе инфузионен разтвор, съдържащ 4 mg золедронова киселина, разрежете концентрата Золедронова киселина Hospira (5,0 ml) със 100 ml несъдържащ калций или друг двувалентен катион инфузионен разтвор. Ако е необходима по-ниска доза Золедронова киселина Hospira, първо изтеглете подходящ обем, както е указано по-долу и след това го разрежете 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. инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% т./об. разтвор на глюкоза.

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

Инструкции за приготвяне на намалени дози Золедронова киселина Hospira:

Изтеглете подходящия обем от течния концентрат, 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
- Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли. Трябва да се използват само бистри разтвори, при които не се наблюдават видими частици или промяна в цвета на разтвора. По време на приготвянето на инфузията трябва да се използва асептична техника.
- От микробиологична гледна точка разреженият 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 еквилибрира 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, 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.
- Тъй като липсват данни за съвместимостта на Золедронова киселина Hospira с други интравенозно прилагани вещества, Золедронова киселина Hospira не трябва да се смесва с други лекарствени продукти/вещества и винаги трябва да се прилага през отделна инфузионна линия.

Как да се съхранява Золедронова киселина Hospira

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

Листовка: информация за потребителя

Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор золедронова киселина (zoledronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате 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 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 Hospira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Hospira
3. Как се прилага Золедронова киселина Hospira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Золедронова киселина Hospira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1 Какво представлява Золедронова киселина Hospira и за какво се използва

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

- **За предотвратяване на костни усложнения**, напр. фрактури, при възрастни пациенти с костни метастази (разпространение на рака от първичното му местоположение към костите).
- **За 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 Hospira

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 Hospira, и периодично ще проследява Вашия отговор към провежданото лечение.

Золедронова киселина Hospira не трябва да Ви бъде прилагана:

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Hospira:

- ако имате или сте имали **проблем с бъбреците**
- ако имате или сте имали **болка, подуване или сковаване** 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 Hospira.

- ако провеждате **зъболечение** или Ви предстои стоматологична операция, информирайте Вашия стоматолог, че провеждате лечение със Золедронова киселина Hospira и информирайте Вашия лекар относно провежданото зъболечение.

Докато провеждате лечение със Золедронова киселина Hospira, 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 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. 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 приложение на първата доза золедронова киселина. Ще получите достатъчно калций и витамин D под формата на хранителни добавки.

Пациенти на възраст на и над 65 години

Золедронова киселина Hospira инфузионен разтвор може да се прилага при пациенти на възраст 65 години и повече. Няма данни, които да предполагат, че са необходими допълнителни предпазни мерки.

Деца и юноши

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

Други лекарства и Золедронова киселина Hospira

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате 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 калций в кръвта.
- Талидомид (лекарство, което се използва за лечение на определен вид рак на кръвта, ангажиращ костите) или някои други лекарства, за които е известно, че може да увредят бъбреците.
- Всяко друго лекарство, което също съдържа золедронова киселина и се използва за лечение на остеопороза или други неракови заболявания на костите или който и да е друг бифосфонат, тъй като комбинираният ефект от приложението на тези лекарства съпътстващо със Золедронова киселина Hospira не е известен.

- Анти-ангиогенни лекарства (използвани при лечение на рак), тъй като комбинацията на тези лекарства и Золедренова киселина Hospira е свързана с повишен риск от развитие на остеонекроза на челюстта (ОНЧ).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, не трябва да Ви бъде прилаган Золедренова киселина Hospira. Информирайте Вашия лекар ако сте, или мислите, че може да сте бременна.

Ако кърмите, не трябва да Ви бъде прилаган Золедренова киселина Hospira.

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 Золедренова киселина Hospira. Ето защо, трябва да внимавате, когато шофирате, използвате машини или изпълнявате други задачи, които изискват повишено внимание.

Золедренова киселина Hospira съдържа натрий

Това лекарство съдържа 360 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка дозова единица. Това количество е еквивалентно на 18% на препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3 Как се прилага Золедренова киселина Hospira

- Золедренова киселина Hospira трябва да се прилага само от медицински специалисти с опит в приложението 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, медицинска сестра или фармацевт.

Какво количество Золедренова киселина Hospira се прилага

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

Колко често се прилага Золедренова киселина Hospira

- Ако провеждате лечение за предотвратяване на костни усложнения, вследствие на костни метастази, ще Ви бъде прилагана по една инфузия Золедренова киселина Hospira 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 Золедренова киселина Hospira

Как се прилага Золедренова киселина Hospira

- Золедренова киселина Hospira се прилага като капки (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 с калций и витамин D, които да приемат всеки ден.

Ако Ви е приложен повече Золедренова киселина Hospira 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.

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, секреция, 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 дентален лекар, ако получите подобни симптоми докато сте на лечение със Золедронова киселина Hospira 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 золедронова киселина е причина за този неправилен сърдечен ритъм, но Вие трябва да информирате Вашия лекар, ако получите такива симптоми след приложение 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 Hospira или след спиране на лечението.

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 телотата.
- Повишено изпотяване.
- Сънливост.
- Замъглено зрение, сълзене от окото, чувствителност на окото към светлина.
- Внезапно чувство на студ с примаяване, 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.
- Интерстициална белодробна болест (възпаление на тъкънта около въздушната обвивка на белите дробове).
- 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 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 Hospira

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

6 Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Золедронова киселина Hospira

- Активно вещество на Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор:золедронова киселина. Всеки сак със 100 ml разтвор съдържа 4 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Всеки ml разтвор съдържа 0,04 mg золедронова киселина (като монохидрат).
- Други съставки : манитол, натриев цитрат, натриев хлорид и вода за инжекции.
(Вижте точка 2 „Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор съдържа натрий“.)

Как изглежда Золедронова киселина Hospira и какво съдържа опаковката

Золедронова киселина Hospira е бистър и безцветен разтвор. Предлага се в пластмасови сакове от 100 ml като готов за използване инфузионен разтвор. Всяка опаковка съдържа един сак, който съдържа 4 mg золедронова киселина.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

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

BE/LU

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

LT

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

BG

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

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

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

DE

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

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

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

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

IE

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

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

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

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

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

NL

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

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

Как се приготвя и прилага Золедронова киселина Hospira

- Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор съдържа 4 mg золедронова киселина в 100 ml разтвор за инфузия за незабавно употреба при пациенти с нормална бъбречна функция.
- Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли. Трябва да се използват само бистри разтвори, при които не се наблюдават видими частици или промяна в цвета на разтвора. По време на приготвянето на инфузията трябва да се използва асептична техника.
- От микробиологична гледна точка разрежданият инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно след първото отваряне. 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 осъществено при контролирани и валидирани асептични условия. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се темперира на стайна температура преди да бъде приложен.
- Разтворът, съдържащ золедронова киселина, не трябва да се разрежда допълнително или да се смесва с други инфузионни разтвори. Прилага се 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, за да се гарантира, че са добре хидратирани.
- Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор може да се използва веднага, без по-нататъшна подготовка при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане трябва да се приготвят намалени дози, както е указано по-долу.

За приготвяне на намалени дози при пациенти с $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min на изходно ниво вижте Таблица 1. Преди приложението изтеглете посочения обем Золедронова киселина Hospira разтвор от сака.

Таблица 1: Приготвяне на намалени дози Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

Креатининов клирънс на изходно ниво (ml/min)	Изтеглете следното количество Золедронова киселина Hospira 4 mg/100 ml инфузионен разтвор (ml)	Коригирана доза (mg золедронова киселина) *
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

* Дозите са изчислени, приемайки за целева AUC от 0,66 (mg•hr/l) ($CL_{Cr} = 75$ ml/min). Очаква се с намалените дози при пациенти с бъбречно увреждане да се достигне същата AUC като тази, наблюдавана при пациенти с креатининов клирънс 75 ml/min.

- Проучванията, проведени с няколко вида инфузионни линии от поливинилхлорид, полиетилен и полипропилен, не показват несъвместимост със золедронова киселина.
- Тъй като липсват данни за съвместимостта на Золедронова киселина Hospira с други интравенозно прилагани вещества, Золедронова киселина Hospira не трябва да се смесва

с други лекарствени продукти/вещества и винаги трябва да се прилага през отделна инфузионна линия.

Как да се съхранява Золедронова киселина Hospira

- Съхранявайте Золедронова киселина Hospira на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Золедронова киселина Hospira след срока на годност, отбелязан върху опаковката.
- Сакът не изисква специални условия на съхранение.
- След отваряне на бутилката, продуктът трябва да се използва незабавно, за да се избегне микробно замърсяване.

Листовка: информация за потребителя

Золедронова киселина Hospira 5 mg/100 ml инфузионен разтвор золедронова киселина (zoledronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате 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 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 Hospira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Hospira
3. Как се прилага Золедронова киселина Hospira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Золедронова киселина Hospira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1 Какво представлява Золедронова киселина Hospira и за какво се използва

Золедронова киселина Hospira съдържа активното вещество золедронова киселина. Принадлежи към група лекарства, наречени бифосфонати и се използва за лечение на болест на Paget при възрастни.

Нормален процес е старата кост да се отстранява и да се замества от ново костно вещество. Този процес се нарича ремоделиране. При болестта на Paget, костното ремоделиране е твърде бързо и новото костно вещество е неправилно подредено и по-слабо от нормалното. Ако болестта не се лекува, костите могат да станат деформирани и болезнени, и могат да се счупват. Золедронова киселина Hospira функционира чрез възвръщане на нормалния процес на костно ремоделиране, като осигурява формиране на нормално костно вещество и по този начин възстановява здравината на костта.

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

Спазвайте внимателно всички инструкции дадени Ви от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен Золедронова киселина Hospira.

Золедронова киселина Hospira не трябва да Ви бъде прилагана:

- ако сте алергични към золедронова киселина, друг бифосфонат, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате хипокалциемия (това означава, че нивата на калций във Вашата кръв са прекалено ниски).
- ако имате тежки бъбречни проблеми.
- ако сте бременна.
- ако кърмите

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Hospira:

- ако сте лекувани с което и да е лекарство, съдържащо золедренова киселина, която също е активното вещество на Золедренова киселина Hospira (золедреновата киселина се използва при възрастни пациенти с някои видове рак, за да се предотвратят костни усложнения и да се намали количеството на калция).
- ако имате проблеми с бъбреците или сте имали такива.
- ако не можете да приемате ежедневните калциеви добавки.
- ако по хирургичен път са отстранени някои или всички паращитовидни жлези от шията Ви.
- ако са премахнати части от червата Ви.

Има съобщения за възникване на нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на костта на челюстта) по време на постмаркетинговия период при пациенти, получаващи золедренова киселина за лечение на остеопороза. ОНЧ може да настъпи и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като състоянието е болезнено и може да бъде трудно за лечение. За да се намали риска от развитие на остеонекроза на челюстта, има няколко предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Преди да Ви бъде приложено лечение със Золедренова киселина Hospira, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако

- имате някакви проблеми с устата или зъбите, като лошо състояние на зъбите, заболяване на венците или планирана зъбна екстракция;
- не получавате редовни стоматологични грижи или от дълго време не сте били на стоматологичен преглед;
- ако сте пушач (тъй като това може да повиши риска от проблеми със зъбите);
- ако преди това сте били лекувани с бифосфонати (използват се за лечение или предотвратяване на заболявания на костите);
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон);
- имате рак.

Вашият лекар може да поиска да отидете на стоматологичен преглед преди да започнете лечението със Золедренова киселина Hospira.

Докато провеждате лечение със Золедренова киселина Hospira, трябва да поддържате добра устна хигиена (включително редовно миене на зъбите) и редовно да проверявате състоянието на зъбите си. Ако носите протеза, трябва да се уверите, че приляга добре. Ако провеждате стоматологично лечение или Ви предстои хирургична интервенция (напр. екстракция на зъб), информирайте Вашия лекар, ако провеждате стоматологично лечение и информирайте Вашия стоматолог, ако провеждате лечение със Золедренова киселина Hospira. Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като клатещи се зъби, болка или подуване, или неоздравяващи разязвявания или наличие на секрция, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Проследяване

Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания, за да провери Вашата бъбречна функция (нивото на креатинина), преди приложението на всяка доза Золедренова киселина Hospira. Важно е да изпиете поне 2 чаши течност (като например вода), в рамките на няколко часа преди да Ви бъде приложена Золедренова киселина Hospira, съгласно указанията на Вашия медицински специалист.

Деца и юноши

Золедренова киселина Hospira не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години.

Други лекарства и Золедронова киселина Hospira

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

За Вашия лекар е важно да бъде уведомен за всички лекарства, които приемате, особено ако приемате лекарства, за които е известно, че могат да увредят бъбреците Ви (напр. аминогликозиди) или диуретици (обезводняващи таблетки), които могат да причинят дехидратация.

Бременност и кърмене

Не трябва да Ви бъде прилагана Золедронова киселина Hospira, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате замаяни, докато Ви се прилага Золедронова киселина Hospira, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

Золедронова киселина Hospira съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3 Как се прилага Золедронова киселина Hospira

Внимателно следвайте всички други инструкции, дадени Ви от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

При лечение на болест на Paget, Золедронова киселина Hospira трябва да бъде предписвана само от лекари с опит в лечението на болестта на Paget.

Обичайната доза е 5 mg, приложена от Вашия лекар или медицинска сестра като първоначална инфузия във вената. Инфузията продължава поне 15 минути. Золедронова киселина Hospira може да действа за период по-дълъг от една година и Вашият лекар ще Ви уведоми, ако имате нужда от провеждане на ново лечение.

Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате добавки с калций и Витамин D (например таблетки) за срок от поне десет дни, след като Ви е била приложена Золедронова киселина Hospira. Важно е внимателно да спазвате този съвет така, че нивата на калций в кръвта Ви да не станат прекалено ниски в периода след инфузията. Вашият лекар ще Ви информира по отношение на симптомите свързани с хипокалциемия.

Золедронова киселина Hospira с храна и напитки

Уверете се, че сте изпили достатъчно течности (поне една или две чаши) преди и след лечението със Золедронова киселина Hospira, както Ви е предписал Вашият лекар. Това ще помогне да се предпазите от дехидратация. Може да се храните нормално в деня, в който е проведено лечението със Золедронова киселина Hospira. Това е особено важно за пациентите, които приемат диуретици (“обезводняващи таблетки”) и при пациентите в старческа възраст (на възраст 65 години и повече).

Ако сте пропуснали една доза Золедренова киселина Hospira

Свържете се с Вашия лекар или болница колкото е възможно по-скоро и си запишете нов час за посещение.

Преди да се преустанови лечението със Золедренова киселина Hospira

Ако обмисляте да преустановите лечението със Золедренова киселина Hospira, моля спазете следващия записан час и обсъдете решението си с Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви посъветва и ще реши колко дълго трябва да бъдете лекувани със Золедренова киселина Hospira.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, 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.

Нежеланите реакции, свързани с първото приложение, са много чести (възникват при повече от 30% от пациентите), но са по-редки след последващите вливания. По-голяма част от нежеланите реакции, като висока температура и студени тръпки, болка в мускулите или костите и главоболие, настъпват в първите три дни след приложението на Золедренова киселина Hospira. Симптомите обикновено са леки до умерени и отминават в рамките на три дни. Вашият лекар може да препоръча слабо обезболяващо средство, като ибупрофен или парацетамол, за да може тези нежелани реакции да се ограничат. Вероятността да имате тези нежелани реакции намалява при следващите дози Золедренова киселина Hospira.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Неправилен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене) се съобщава при пациенти, приемащи золедренова киселина за лечение на остеопороза след менопауза. Понастоящем не е ясно дали золедренова киселина причинява такива нарушения на сърдечния ритъм, но Вие трябва да информирате Вашия лекар, ако имате подобни симптоми, след като Ви е била приложена Золедренова киселина Hospira.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Оток, зачервяване, болка и сърбеж в окото или повишена чувствителност на окото към светлина.

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

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.

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

Болка в областта на устата и/или челюстта, отичане или наоздравяващи разязвявания в областта на устата или челюстта, секреция, изтръпване или усещане за тежест в челюстта или разклащане на зъб; това може да са признаци на костно увреждане на челюстта (остеонекроза). Информирайте незабавно Вашите лекар и зъболекар, ако получите подобни симптоми докато провеждате лечение със Золедренова киселина Hospira или след спиране на лечението.

Могат да възникнат бъбречни заболявания (напр. намалено отделяне на урина). Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания, за да проверява бъбречната Ви функция всеки път преди приложението на всяка доза Золедренова киселина Hospira. Важно е да изпивате поне 2 чаши течност (като например вода), в рамките на няколко часа преди да Ви бъде приложена Золедренова киселина Hospira, съгласно указанията на Вашия медицински специалист.

Ако получите някоя от описаните по-горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Золедренова киселина Hospira може също да предизвика и други нежелани реакции

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

Треска

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Главоболие, замаяност, гадене, повръщане, диария, мускулни болки, болки в костите и/или ставите, болки в гърба, ръцете или краката, грипозни симптоми (напр. умора, студени тръпки, ставни и мускулни болки), студени тръпки, чувство на умора и загуба на интерес, слабост, болка, общо неразположение, оток и/или болка на мястото на инфузията.

При пациенти с болест на Paget се съобщават симптоми, дължащи се на ниски нива на калций в кръвта, като мускулни спазми и изтръпване или мравучкане, особено в областта около устата.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Грип, инфекции на горните дихателни пътища, намаляване на броя на червените кръвни клетки, загуба на апетит, безсъние, сънливост, която може да включва понижено внимание и понижена степен на съзнание, усещане за мравучкане или изтръпване, прекомерна умора, тремор, временна загуба на съзнание, инфекция на окото или дразнене или възпаление с болка и зачервяване, чувствителност на очите към светлина, усещане за виене на свят, повишено кръвно налягане, зачервяване, кашлица, задух, разстроен стомах, коремна болка, запек, сухота в устата, стомашни киселини, кожен обрив, прекомерно потене, сърбеж, зачервяване на кожата, болки във врата, скованост в мускулите, костите и/или ставите, подуване на ставите, мускулни спазми, болки в рамената, болки в гръдните мускули и гръдния кош, възпаление на ставите, мускулна слабост, отклонения в резултатите при изследвания за оценка на бъбречна функция, уриниране по-често от обичайното, оток на ръцете, глезените и краката, жажда, зъбобол, нарушения на вкуса.

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

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. Ниски нива на фосфат в кръвта.

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

Тежки алергични реакции, включващи замаяност и затруднено дишане, оток предимно в областта на лицето и гърлото, понижено кръвно налягане, дехидратация вследствие на реакции на острата фаза (възникнали след приложение на инфузията реакции като температура, повръщане или диария).

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 Hospira

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра знаят как да съхраняват Золедронова киселина Hospira правилно.

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сака след “Годен до:”.
- Неотвореният сак не изисква специални условия на съхранение.
- След отваряне на сака, лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно, за да се избегне микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение в периода на използване и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъдат повече от 24 часа и при 2°C - 8°C. Оставете охладения разтвор да достигне стайна температура, преди да бъде приложен.

6 Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Золедронова киселина Hospira 5 mg/100 ml инфузионен разтвор

- Активно вещество: золедронова киселина. Всеки сак със 100 ml разтвор съдържа 5 mg безводна золедронова киселина (като монохидрат).
Всеки ml разтвор съдържа 0,05 mg золедронова киселина (като монохидрат).
- Други съставки са: манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

Как изглежда Золедронова киселина Hospira и какво съдържа опаковката

Золедронова киселина Hospira е бистър и безцветен разтвор. Предлага се в пластмасови сакове от 100 ml като готов за използване инфузионен разтвор. Всяка опаковка съдържа един сак.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Белгия

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

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

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

BG

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

CZ

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

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

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

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

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

IE

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

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

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

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

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

NL

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

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

LV

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

UK (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

Как се приготвя и прилага Золедронова киселина Hospira

- Золедронова киселина Hospira е готов за употреба.

Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли. Трябва да се използват само бистри разтвори, при които не се наблюдават видими частици или промяна в цвета на разтвора. Золедронова киселина Hospira не трябва да се смесва или прилага интравенозно с други лекарствени продукти и трябва да се прилага през отделна инфузионна линия при постоянна скорост на инфузията. Продължителността на инфузията не трябва да бъде по-малка от 15 минути. Не трябва да се допуска Золедронова киселина Hospira да попада в контакт с калций-съдържащи разтвори. При съхранение в хладилник, оставете охладения разтвор да достигне стайна температура преди да бъде приложен. По време на приготвяне на разтвора трябва да се спазва асептична техника. Инфузията трябва да се извършва в съответствие със стандартната медицинска практика.

Как да се съхранява Золедронова киселина Hospira

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката и сака.
- Неотвореният сак не изисква специални условия на съхранение.
- След отваряне на сака, лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно, за да се избегне микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъде повече от 24 часа и при 2°C - 8°C. Оставете охладения разтвор да достигне стайна температура, преди да бъде приложен.