

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всеки ml от концентрата съдържа 0,08 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

- Превенция на скелетни събития (патологични фрактури, компресия на прешлени, хиперкалциемия свързана с лъчетерапия или оперативно лечение на костите, или дължаща се на тумори) при възрастни пациенти с напреднали злокачествени заболявания, ангажиращи костите.
- Лечение на възрастни пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Золедронова киселина Teva трябва да се предписва и прилага на пациенти само от медицински специалисти с опит в приложението на бифосфонати за интравенозно приложение. Пациентите, лекувани със Золедронова киселина Teva трябва да получат листовката на продукта и напомнящата карта на пациента.

Дозировка

Превенция на скелетни събития при пациенти с авансирало злокачествено заболяване, засягащо костите

Възрастни и хора в старческа възраст

Препоръчителната доза за превенция на скелетни събития при пациенти с напреднало злокачествено заболяване ангажиращо костите е 4 mg золедронова киселина на всеки 3 до 4 седмици.

На пациентите трябва да бъдат прилагани перорални калциеви добавки от 500 mg и 400 IU витамин D дневно.

Решението за лечение на пациент с костни метастази за превенция на скелетни събития трябва да се вземе като се има предвид, че ефектът от него се проявява след 2-3 месеца.

Лечение на ТИХ

Възрастни и хора в старческа възраст

Препоръчителната доза при хиперкалциемия (коригиран серумен калций спрямо албумина $\geq 12,0$ mg/dl или $3,00$ mmol/l) е еднократна доза от 4 mg золедронова киселина.

Бъбречно увреждане

ТИХ:

Лечението със Золедронова киселина Teva при пациенти с ТИХ с тежко бъбречно увреждане трябва да се обсъжда само след оценка на съотношението полза/риск. В клинични проучвания пациентите със серумен креатинин > 400 μ mol/l или $> 4,5$ mg/dl са били изключени. При пациенти с ТИХ и серумен креатинин < 400 μ mol/l или $< 4,5$ mg/dl (вж. точка 4.4) не се налага адаптиране на дозата.

Превенция на скелетни събития при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, ангажиращи костите

При започване на лечение със Золедронова киселина Teva при пациенти с множествен миелом или метастатични костни лезии от солидни тумори, трябва да се определи нивото на серумния креатинин и креатининовия клирънс (Cl_{CR}). Cl_{CR} се изчислява от серумния креатинин като се използва формулата на Cockcroft-Gault. Золедронова киселина Teva не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане преди започване на терапията, което за тази популация се определя като $Cl_{CR} < 30$ ml/min. В клинични проучвания със золедронова киселина са били изключени пациенти със серумен креатинин > 265 μ mol/l или $> 3,0$ mg/dl.

При пациенти с костни метастази, при които е налице леко до умерено тежко бъбречно увреждане преди започване на терапията, което за тази популация е било определено като Cl_{CR} 30-60 ml/min се препоръчват следните дози Золедронова киселина Teva (вж. също точка 4.4):

Исходен креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчана доза Золедронова киселина Teva*
> 60	$4,0$ mg золедронова киселина
50–60	$3,5$ mg золедронова киселина
40–49	$3,3$ mg золедронова киселина
30–39	$3,0$ mg золедронова киселина

*Дозите са били изчислени като се има предвид прицелна стойност на AUC от $0,66$ (mg*h/l) ($Cl_{CR} = 75$ ml/min). Очаква се намалените дози за пациенти с бъбречно увреждане да доведат до същите стойности на AUC, като тези наблюдавани при пациенти с креатининов клирънс от 75 ml/min.

След започване на терапията, серумният креатинин трябва да бъде измерван преди всяка доза Золедронова киселина Teva и лечението трябва да бъде спирано, ако бъбречната функция е влошена. В клинични проучвания бъбречното увреждане е било определено като:

- За пациенти с нормални изходни стойности на серумния креатинин ($< 1,4$ mg/dl или < 124 μ mol/l), повишение от $0,5$ mg/dl или 44 μ mol/l;
- За пациенти с изходни стойности на креатинина извън нормата ($> 1,4$ mg/dl или > 124 μ mol/l), повишение от $1,0$ mg/dl или 88 μ mol/l.

В клинични проучвания лечението със золедронова киселина е започвано отново само когато нивото на креатинин се е възстановявало до 10% от изходната стойност (вж. точка 4.4). Лечението със золедронова киселина трябва да се възобнови със същата доза, както преди прекъсването на лечението.

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Золедронова киселина Teva 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор допълнително разреден в 100 ml (вж. точка 6.6), трябва да се прилага като еднократна интравенозна инфузия. Времетраенето на инфузията не трябва да бъде по-кратко от 15 минути.

При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане се препоръчва редуциране на дозите золедронова киселина (вж. точка “Дозировка” над точка 4.4).

Указания за приготвяне на намалени дози Золедронова киселина Teva

Необходимо е да се изтегли подходящото количество от концентрата както следва:

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

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Изтегленото количество концентрат след това трябва да бъде разрежено в 100 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% (т./об.) глюкозен разтвор. Дозата трябва да се приложи като еднократна интравенозна инфузия с времетраене поне 15 минути.

Золедронова киселина Teva концентрат не трябва да се смесва с инфузионни разтвори, съдържащи калциеви или други двувалентни катиони като разтвор на Ringer-лактат и трябва да се прилага като еднократна интравенозна инфузия в самостоятелна инфузионна система.

Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани преди и по време на приложение на золедронова киселина.

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 прилагане на Золедронова киселина Teva, пациентите трябва да бъдат внимателно прегледани с цел да се гарантира, че те са адекватно хидратирани.

При пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се избягва свръххидратиране.

След започване на терапията със Золедронова киселина Teva, трябва внимателно да се мониторира стандартните показатели за хиперкалциемия, като серумни нива на калций, фосфати и магнезий. При поява на хипокалциемия, хипофосфатемия или хипомагнезиемия, може да е необходима краткосрочна допълваща терапия. Пациенти с нелекувана хиперкалциемия обикновено са с някаква степен на бъбречно увреждане, поради което трябва да се обърне внимателно мониториране на бъбречната функция.

Има други лекарствени продукти, които съдържат като активно вещество золедронова киселина за лечение на остеопороза и болест на Paget на костите. Пациентите, които се лекуват със Золедронова киселина Teva не трябва да бъдат лекувани едновременно с такива лекарствени продукти или с други бифосфонати, тъй като комбинираните ефекти на тези средства не са известни.

Бъбречна недостатъчност

Пациентите с ТИХ и данни за влошена бъбречна функция трябва да бъдат внимателно оценени, като се има предвид съотношението между потенциалните ефекти от лечението със Золедронова киселина Teva и възможния риск.

При вземане на решение за лечение на пациенти с костни метастази за превенция на скелетни събития, трябва да се има предвид, че ефектите от лечението се появяват на 2-3 ти месец.

Приложението на золедронова киселина е било асоциирано със съобщения за нарушена бъбречна функция. Факторите, които може да повишат вероятността за влошаване на бъбречната функция включват дехидратация, предшестващо бъбречно увреждане, многократно приложение на золедронова киселина и други бифосфонати, както и употреба на други нефротоксични лекарствени продукти. Независимо, че с прилагане на доза от 4 mg золедронова киселина за повече от 15 min рискът е намален, все пак може да се влоши бъбречната функция. След начална или еднократна доза от 4 mg золедронова киселина са били получени съобщения за влошена бъбречна функция, прогресия до бъбречна недостатъчност и диализа. При някои пациенти с хронично приложение на золедронова киселина в препоръчаните дози, за превенция на скелетни събития също е било съобщавано за повишение на серумния креатинин, въпреки че това не е било толкова често.

Преди всяка доза золедронова киселина трябва да се определят серумните нива на креатинин при всеки пациент. При започване на лечение на пациенти с костни метастази и леко до умерено тежко бъбречно увреждане се препоръчват по-ниски дози золедронова киселина. При пациенти с данни за бъбречно увреждане в хода на лечението, приложението на Золедронова киселина Teva трябва да бъде прекратено. Приложението на Золедронова киселина Teva може да бъде започнато отново само при връщане на серумния креатинин в рамките на 10% от изходната му стойност. Лечението със Золедронова киселина Teva трябва да продължи със същата доза, както преди спирането му.

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

Чернодробна недостатъчност

Тъй като клиничните данни при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност са недостатъчни, за тази популация пациенти не може да бъдат дадени специфични препоръки.

Остеонекроза

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

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

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

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

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

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да ходят редовно на стоматологични прегледи и да съобщават незабавно, ако се появят някакви симптоми от страна на устната кухина, като клатещи се зъби, болка или подуване, или неоздравяващи разязвявания или наличие на секречия, по време на лечението със Золедронова киселина Teva. По време на лечението, инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани само след внимателно обсъждане и трябва да се избягват непосредствено преди прилагане на золедронова киселина.

Стоматологичната хирургия може да доведе до влошаване на състоянието при пациенти, които по време на лечението с бифосфонати са развили остеонекроза на челюстта. Няма данни, които да предполагат, че прекратяване на лечението с бифосфонати намалява риска от остеонекроза на челюстта при пациенти, нуждаещи се от провеждане на стоматологични процедури.

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.

Мускулно-скелетна болка

От постмаркетинговия опит при пациенти на лечение със золедронова киселина са били съобщавани силни и понякога инвалидизиращи костни, ставни и/или мускулни болки. Все пак, такива съобщения не са били чести. Времето до появата на симптоми е вариало от един ден до няколко месеца след започване на лечението. Повечето пациенти са получили облекчаване на симптомите след спиране на лечението. Една подгрупа пациенти е имала рецидив на симптомите при подновяване на лечението със золедронова киселина или други бифосфонати.

Атипични фрактури на фемура

Получени са 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 са възникнали след минимална травма или липса на травма и някои пациенти са получавали 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 което 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 слабните 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 Тева. Сърдечни аритмии и неврологични нежелани реакции (включително конвулсии, хипоестезия и тетания) се съобщават вторично, в случаите на тежка хипокалциемия. Има съобщения за случаи на тежка хипокалциемия, изискващи хоспитализация. При определени условия е възможно хипокалциемията да бъде животозастрашаваща (вж. точка 4.8). Необходимо е повишено внимание при прилагане на Золедронова киселина Тева 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 Тева. Пациентите трябва да получават достатъчно количество калций и витамин D под формата на хранителни добавки.

Помощно(и) вещество(а)

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В клинични проучвания золедроновата киселина е била прилагана едновременно с широко използвани противоракови продукти, диуретици, антибиотици и аналгетици без клинично изявени взаимодействия. Золедронова киселина не се свързва във висока степен с плазмените протеини и не инхибира човешките P450 ензимите *in vitro* (вж. точка 5.2), но до момента не са провеждани клинични проучвания за взаимодействия.

Когато бифосфонатите се прилагат заедно с аминогликозиди, калцитонин или бримкови диуретици, е необходима предпазливост, тъй като тези продукти може да имат адитивен ефект, който да доведе до по-ниски серумни нива на калций за периоди от време по-дълги от необходимото (вж. точка 4.4).

Необходима е предпазливост при едновременното приложение на Золедронова киселина Тева с потенциално нефротоксични лекарствени продукти. Освен това трябва да се има предвид възможността от поява на хипомагнезиемия по време на лечението.

При пациенти с множествен миелом, рискът от бъбречна дисфункция може да е повишен при едновременно приложение на Золедронова киселина Тева и талидомид.

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Золедронова киселина Тева с антиангиогенни лекарствени продукти, тъй като е наблюдавано повишение на честотата на случаите на ОНЧ при пациенти, при които тези лекарствени продукти са били прилагани едновременно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на золедроновата киселина при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни със золедронена киселина са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Золедронена киселина Teva не трябва да се използва по време на бременност. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване.

Кърмене

Не е известно дали золедронена киселина се екскретира в човешката кърма. Золедронена киселина Teva е противопоказан по време на бременност и при кърмещи жени (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Золедронена 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 золедронена киселина върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежеланите реакции като например замаяност, може да окажат влияние върху способността за шофиране или работа с машини, въпреки че по отношение на този ефект не са провеждани проучвания с Золедронена киселина Teva.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В рамките на три дни след приложение на золедронена киселина, често е било съобщавано за острофазова реакция със симптоми като костни болки, повишена температура, отпадналост, артралгия, миалгия, ригор и артрит с последващ оток на ставите; тези симптоми обикновено са отзвучавали в рамките на няколко дни (вж. описанието на определени нежелани реакции).

По-долу са важните идентифицирани рискове със золедронена киселина за одобрените показания:

Увреждане на бъбречната функция, остеонекроза на челюстта, острофазова реакция, хипокалциемия, предсърдно мъждене, анафилаксия, интерстициална белодробна болест. Честотите на всеки от идентифицираните рискове са показани в Таблица 1.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Следващите нежелани реакции описани в Таблица 1 са натрупани от клинични проучвания и постмаркетинговия опит, след хронично лечение с 4 mg золедронена киселина.

Таблица 1

Нежеланите реакции са изброени по честота, първо са най-честите, като се използва 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 (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Анемия
Нечести:	Тромбоцитопения, левкопения
Редки:	Панцитопения
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Реакции на свръхчувствителност
Редки:	Ангioneвротичен оток
Психични нарушения	
Нечести:	Тревожност, нарушения на съня
Редки:	Обърканост
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, парестезия, дисгеузия, хипоестезия, хиперестезия, тремор, сомнолентност
Много редки:	Конвулсии, хипоестезия и тетания (вследствие на хипокалциемия)
Нарушения на очите	
Чести:	Конюнктивит
Нечести:	Замъглено зрение, склерит и орбитално възпаление
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, бронхоспазъм
Редки:	Интерстициално белодробно заболяване
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Гадене, повръщане, намален апетит
Нечести:	Диария, констипация, коремна болка, диспепсия, стоматит, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Пруритус, обрив (включително еритематозен и макуларен обрив), повишено изпотяване

<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>		
Чести:		Болки в костите, миалгия, артралгия, 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
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		
Чести:		Бъбречно увреждане
Нечести:		Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
Редки		Придобит синдром на Fanconi
С неизвестна честота:		Тубулоинтерстициален нефрит
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		
Чести:		Грип, грипозен синдром (включващ отпадналост, ригор, общо неразположение и зачервяване)
Нечести:		Астения, периферен оток, реакция на инжекционното място, (включващи болка, дразнене, оток и уплътнение), болка в гърдите, повишение на телесното тегло, анафилактична реакция, шок, уртикария
Редки:		Артрит и оток на ставите, като симптоми на острофазова реакция
<i>Изследвания</i>		
Много чести		Хипофосфатемия
Чести		Повишение на креатинина и уреята в кръвта, хипокалциемия
Нечести:		Хипомагниемия, хипокалиемия
Редки:		Хиперкалиемия, хипернатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Бъбречно увреждане

Золедронова киселина е свързана с увреждане на бъбреците. В сборен анализ на данните за безопасност на золедронова киселина от проучвания по регистър за предотвратяването на свързани с костите инциденти (СКИ) при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, честотата на нежеланите събития, свързани с бъбречно увреждане, за които се подозира, че са свързани със золедронова киселина (нежелани реакции) е следната: мултиплен миелом (3,2%), рак на простатата (3,1%), рак на гърдата (4,3%), белодробни и други солидни тумори (3,2%). Факторите, които биха могли да повишат потенциала за влошаване на бъбречната функция включват дехидратация, предшестващо увреждане на бъбреците, множество цикли на лечение със золедронова киселина или други бифосфонати, както и съпътстваща употреба на нефротоксични лекарствени продукти или употребата на по-кратко време за инфузия от препоръчаното. Влошаването на бъбречната функция, прогресията до бъбречна недостатъчност и диализа са съобщавани при пациенти след първоначална доза или еднократна доза от 4 mg золедронова киселина (вж. точка 4.4).

Остеонекроза на челюстта

Нечесто са били получени съобщения за остеонекроза на челюстта, основно при пациенти с карцином, лекувани с продукти, които инхибират костната резорбция като золедронова киселина (вж. точка 4.4). При много от пациентите се прилага химиотерапия и кортикостероиди и са имали белези на локална инфекция, в това число остеомиелит. По-голяма част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином след зъбни екстракции или други стоматологични хирургични процедури.

Предсърдно мъждене

В едно 3-годишно, рандомизирано, двойно слъпо, контролирано проучване, което е оценявало ефикасността и безопасността на золедренова киселина 5 mg веднъж годишно спрямо плацебо за лечение на постменопаузална остеопороза (ПМО), общата честота на предсърдното мъждене е била 2,5% (96 от 3 852) при пациентите на лечение със золедренова киселина 5 mg и 1,9% (75 от 3 852) при пациентите на лечение с плацебо. Степента на сериозните случаи на предсърдно мъждене е била 1,3% (51 от 3 852) на лечение със золедренова киселина 5 mg и 0,6% (22 от 3 852) при пациентите на лечение с плацебо съответно. Наблюдаваният дисбаланс в това проучване не е бил установен в други клинични проучвания със золедренова киселина, включително такива със золедренова киселина 4 mg на всеки 3-4 седмици при онкологично болни пациенти. Механизмът на възникване на повишената честота на предсърдно мъждене в това единствено клинично проучване е неизвестен.

Острофазова реакция

Тази нежелана лекарствена реакция включва констелация от симптоми като повишена температура, мигалгия, главоболие, болки в крайниците, гадене, повръщане, диария, артралгия и артрит с последващ оток на ставите. Началото на оплакванията е ≤ 3 дни след вливане на золедренова киселина, а за реакцията се използва и понятието “грипоподобни” или “постдозови” симптоми.

Атипични фрактури на феморалната кост

По време на постмаркетинговия период са докладвани следните нежелани реакции (честота: редки): Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост (нежелани реакции за клас бифосфонати).

НЛР, свързани с хипокалциемия

Развитието на хипокалциемия е важен, установен риск при прилагане на Золедренова киселина Тева 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 Тева, 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 е ограничен. Има получени съобщения за прилагане на дози до 48 mg золедренова киселина погрешка. Пациенти, които са получили дози по-високи от препоръчителните (вж. точка 4.2), трябва внимателно да бъдат проследявани, тъй като е било наблюдавано бъбречно увреждане (включително бъбречна недостатъчност) и промени в серумните електролити (включващи калций, фосфор и магнезий). В случай на хипокалциемия трябва да се приложи интравенозна инфузия на калциев глюконат, ако е клинично показано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Золедронова киселина принадлежи към клас бифосфонати и въздейства предимно върху костта. Тя е инхибитор на остеокласт-медираната костна резорбция.

Селективното действие на бифосфонатите върху костта се основава на техния висок афинитет към минерализираната кост, но точният молекулен механизъм водещ до инхибиране на остеокластната активност все още не е ясен. В дългосрочни проучвания при животни, золедронова киселина инхибира костната резорбция без неблагоприятно повлияване на образуването, минерализацията или механичните свойства на костта.

Освен че е мощен инхибитор на костната резорбция, золедронова киселина има и антитуморни свойства, които биха могли да имат роля в общата ефикасност по отношение на лечението на метастатично костно заболяване. В предклиничните проучвания са доказани следните свойства:

- *In vivo*: Потискане на остеокластната костна резорбция, нарушаваща микрообкръжението на костния мозък, което го прави по-малко проникваем за растежа на туморните клетки, анти-ангиогенна и противоболкова активност.
- *In vitro*: Инхибиране на остеобластната пролиферация, директна цитостатична и проапоптозна активност спрямо туморните клетки, синергичен цитостатичен ефект с други противотуморни лекарствени продукти, потискане на адхезията и инвазията.

Резултати от клинични проучвания относно превенцията на скелетни събития при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, ангажиращи костите

Първото рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване е сравнявало золедронова киселина 4 mg спрямо плацебо за превенция на скелетни събития при пациенти с карцином на простатата. Золедронова киселина 4 mg значително намалява частта на пациентите, които са получили поне едно скелетно събитие, удължава медианата на времето до появата на първото СС с > 5 месеца и е намалила годишната честота на събитията за пациент – честота на заболяемост. Анализът на множествените събития е показал 36% понижаване на риска за развитие на СС в групата пациенти на лечение със золедронова киселина 4 mg спрямо групата пациенти на лечение с плацебо. Пациентите, получаващи золедронова 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. Пациентите на лечение със золедронова киселина 4 mg са получили по-малко патологични фрактури. Терапевтичните ефекти са били по-слабо изразени при пациенти с бластни лезии. Резултатите за ефикасността са представени в Таблица 2.

Във второ проучване, което е включвало пациенти със солидни тумори различни от карцином на гърдата или на простатата, лечението със золедронова киселина 4 mg значително е намалило частта на пациентите със СС, удължава медианата на времето до появата на първо СС с > 2 месеца и е намалило степента на скелетна заболяемост. Анализът на множествените събития е показал 30,7% намаление на риска за развитие на СС в групата пациенти на лечение със золедронова киселина 4 mg спрямо плацебо. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 3.

Таблица 2: Резултати за ефикасност (пациенти с карцином на простатата, които са получавали хормонална терапия)

	<u>Всяко СС (включително ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо
N	214	208	214	208	214	208
Част на пациентите със СС (%)	38	49	17	25	26	33
p-стойност	0,028		0,052		0,119	
Средно време за поява на СС (дни)	488	321	NR	NR	NR	640
p-стойност	0,009		0,020		0,055	
Честота на скелетна заболеваемост	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-стойност	0,005		0,023		0,060	
Намаляване на риска от появата на множество събития** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-стойност	0,002		NA		NA	

* Включват се вертебрални и невертебрални фрактури

** Всички скелетни събития, общия брой както и времето до появата на всяко събитие по време на проучването

NR Не е свързано

NA Неприложимо

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

	<u>Всяко СС (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо
N	257	250	257	250	257	250
Част на пациентите със СС (%)	39	48	16	22	29	34
p-стойност	0,039		0,064		0,173	

	<u>Всяко СС (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо
Средно време до поява на СС (дни)	236	155	NR	NR	424	307
р-стойност	0,009		0,020		0,079	
Степен на скелетна заболеваемост	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
р-стойност	0,012		0,066		0,099	
Намаляване на риска от поява на множество СС ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
р-стойност	0,003		NA		NA	

* Включват се вертебрални и невертебрални фрактури

** Всички скелетни събития, общия брой както и времето до появата на всяко събитие по време на проучването

NR Не е свързано

NA Неприложимо

В едно рандомизирано, двойно сляпо клинично проучване фаза III е била сравнена ефикасността на 4 mg золедронова киселина или 90 mg памидронат на всеки 3 до 4 седмици, при пациенти с множествен миелом или карцином на гърдата с поне една костна лезия. Резултатите са показали, че золедронова киселина 4 mg е била със сравнима ефикасност спрямо 90 mg памидронат по отношение превенцията на СС. Анализът на множествените събития е показал значимо понижаване на риска с 16% при пациентитена лечение със золедронова киселина 4 mg в сравнение с пациентитена лечение с памидронат. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 4.

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

	<u>Всяко СС (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	Золедроно ва киселина 4 mg	Плацебо	Золедроно ва киселина 4 mg	Плацебо	Золедроно ва киселина 4 mg	Плацебо
N	561	555	561	555	561	555
Част на пациентите със СС (%)	48	52	37	39	19	24
р-стойност	0,198		0,653		0,037	
Медиана на времето до поява на СС (дни)	376	356	NR	714	NR	NR
р-стойност	0,151		0,672		0,026	
Степен на скелетна заболеваемост	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
р-стойност	0,084		0,614		0,015	
Намаляване на риска от поява на множество СС ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
р-стойност	0,030		NA		NA	

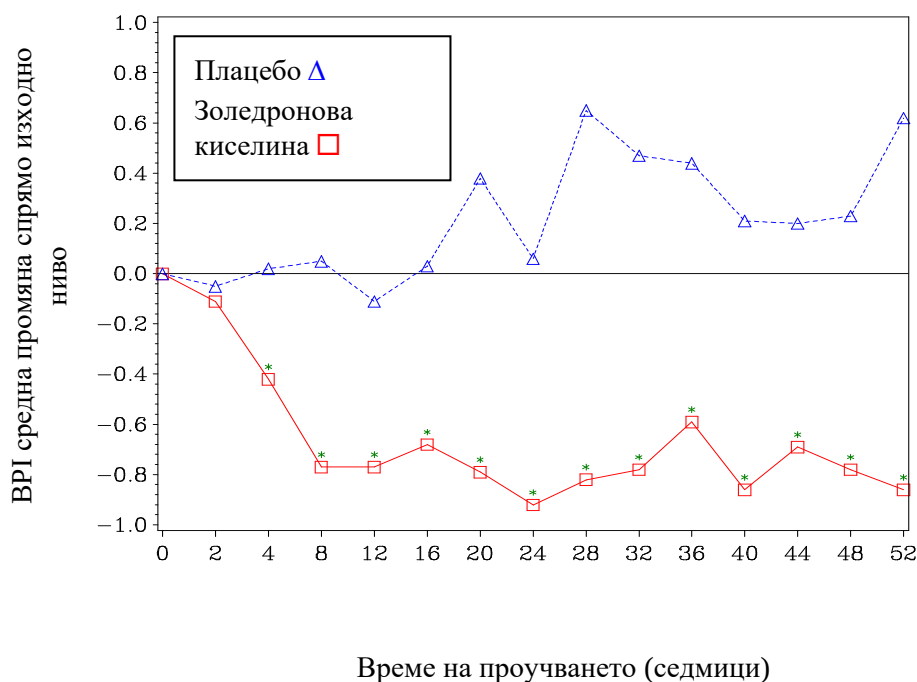
- * Включват се вертебрални и невертебрални фрактури
- ** Всички скелетни събития, общия брой както и времето до появата на всяко събитие по време на проучването
- NR Не е свързано
- NA Неприложимо

Золедронова киселина 4 mg е била проучена и в едно двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано клинично проучване при 228 пациенти с документиран костни метастази вследствие карцином на гърдата, за да се оцени ефекта на золедронова киселина 4 mg по отношение честотата на скелетните събития (СС), изчислени като общ брой СС (с изключение на хиперкалциемия и адаптирано спрямо предшестващи фрактури), разделени на общия рисков период. Пациентите са били на лечение със золедронова киселина 4 mg или плацебо на всеки четири седмици в продължение на една година. Пациентите са били разпределени на групи получавали золедронова киселина и плацебо.

Честотата на СС (събитие/пациент година) е била 0,628 за групата пациенти на лечение със золедронова киселина и 1,096 за групата пациенти на лечение с плацебо. Частта от пациентите с поне едно СС (без хиперкалциемия) е била 29,8% в групата пациенти на лечение със золедронова киселина спрямо 49,6% за групата пациенти на лечение с плацебо ($p=0,003$). Медианата на времето до поява на първото СС не е било достигнато в рамките на лечение със золедронова киселина до края на проучването и е било значително удължено спрямо групата на плацебо ($p=0,007$). Золедронова киселина 4 mg е намалила риска от СС с 41% в анализа на множествените събития (съотношение на риска =0,59, $p=0,019$) в сравнение с плацебо.

В групата на лечение със золедронова киселина се наблюдава статистически значимо подобрене в сора за болка (според *Brief Pain Inventory*, BPI) към 4-тата седмица и във всеки последващ момент на измерване по време на проучването, в сравнение с плацебо (Фигура 1). Скорът за болка за золедронова киселина е бил консистентно под изходното ниво и намалението на болката се е придружавало от тенденция за намален аналгетичен сбор.

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



Основната цел на това обсервационно 3 годишно проучване при пациенти с рак и костни метастази, получаващи золедренова 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 пациенти с ТИХ

Клиничните проучвания при тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ) са показали че ефектът на золедренова киселина се характеризира с намаляване на серумния калций и екскрецията на калций в урината. Във Фаза I проучвания за определяне на дозата при пациенти с лека до умерена тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), изследваните ефективни дози са били в интервала от приблизително 1,2-2,5 mg.

За да се оценят ефектите на золедренова киселина 4 mg спрямо памидронат 90 mg в предплановия анализ, са били комбинирани резултатите от две пилотни многоцентрови проучвания при пациенти с ТИХ. Установено е по-бързо нормализиране на коригирания серумен калций на ден 4 за золедренова киселина 8 mg и на ден 7 за золедренова киселина 4 mg. Наблюдавани са следните степени на отговор:

Таблица 5: Част на пациентите с пълен отговор по дни 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 с памидронат			

Медианата на времето за постигане на нормокалциемия е било 4 дни. Медианата на времето до рецидив (повторно повишаване на коригирания спрямо албумин серумен калций ≥ 2.9 mmol/l) е било 30 до 40 дни за пациентите на лечение със золедренова киселина спрямо 17 дни за тези на лечение с памидронат 90 mg (p -стойности: 0,001 за 4 mg и 0,007 за 8 mg золедренова киселина). Не са установени статистически значими различия между двете дози золедренова киселина.

В клинични проучвания 69 пациенти с рецидив или такива, които са били устойчиви на начално лечение (золедренова киселина 4 mg или 8 mg или памидронат 90 mg) са лекувани с 8 mg золедренова киселина. Степента на отговор при тази пациенти е била около 52%. Тъй като тези пациенти са били лекувани повторно само с доза от 8 mg, няма налични данни, които биха позволили сравнение с дозата от 4 mg золедренова киселина.

В клинични проучвания проведени при пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), обобщения профил на безопасност сред трите терапевтични групи (золедренова киселина 4 mg и 8 mg и памидронат 90 mg) е бил сходен по типове и тежест.

Педиатрична популация

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

Ефектите от интравенозното приложение на золедренова киселина в лечението на педиатрични пациенти (на възраст 1 до 17 години) с тежка остеогенезис имперфекта (типове I, III и IV) са сравнявани с интравенозното приложение на памидронат в едно интервенционално, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване със 74 и 76 пациенти във всяка терапевтична група. Периодът на проучване е бил 12 месеца, предшестван от 4- до 9-седмичен период на скрининг, през който за поне 2 седмици са приемани витамин D и добавка с елементарен калций. В клиничната програма пациентите на възраст от 1 до < 3 години са получавали 0,025 mg/kg телесно тегло золедренова киселина (до максимална еднократна доза от 0,35 mg) на всеки 3 месеца, а пациентите на възраст 3 до 17 години са получавали 0,05 mg/kg золедренова киселина (до максимална еднократна доза от 0,83 mg) на всеки 3 месеца. За да се оценят дългосрочната обща безопасност и безопасността по отношение на бъбреците на золедренова киселина прилагана веднъж и два пъти годишно е било проведено разширение на проучването при деца, които са завършили едногодишно лечение със золедренова киселина или памидронат в основното проучване.

Първичната крайна точка на проучването е била процентът на промените от изходните показатели по отношение костна минерална плътност (КМП) в лумбалния отдел на гръбначния стълб след 12-месечно лечение. Изчислените терапевтични ефекти върху КМП са били сходни, но дизайнът на проучването не е бил достатъчно устойчив, за да се определи не по-лошата ефикасност на золедренова киселина. Това е валидно преди всичко за липсата на ясно доказателство за ефикасността по отношение честотата на фрактурите или болката. Фрактури на дългите кости на долните крайници като нежелани реакции са докладвани при приблизително 24% (бедрена кост) и 14% (тибия) от пациентите с тежка форма на остеогенезис имперфекта на лечение със золедреновата киселина спрямо 12% и съответно 5% при пациенти на лечение с памидронат. Общата честота на фрактурите без значение типа на заболяването и причинно-следствената връзка е била сравнима за групите на золедренова киселина и тази на памидронат: 43% (32/74) спрямо 41% (31/76). Интерпретацията на риска е била объркваща от факта, че фрактурите са чести събития при пациенти с тежка остеогенезис имперфекта, като част от хода на заболяването.

Типът на нежеланите реакции, наблюдавани в тази популация е бил сходен с тези, наблюдавани преди това при възрастни пациенти с напреднали злокачествени заболявания, които са засегнали костите (вж. точка 4.8). Нежеланите реакции изброени по честота са представени в Таблица 6. За класификацията им е използвана 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 (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

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

Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Сърдечни нарушения	
Чести:	Тахикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Назофарингит
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Гадене, повръщане
Чести:	Коремна болка
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Болки в крайниците, артралгия, мускулно-скелетна болка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Пирексия, отпадналост
Чести:	Острофазова реакция, болка
Изследвания:	
Много чести:	Хипокалциемия
Чести:	Хипофосфатемия

¹Нежелани реакции, които са се появили с честоти < 5% са били медицински оценени и е било доказано, че тези случаи са в съответствие с добре установения профил на безопасност на золедренова киселина (вж. точка 4.8).

При педиатрични пациенти с тежка остеогенезис имперфекта, изглежда че золедренова киселина е свързана с по-изразени рискове за острофазова реакция, хипокалциемия и необяснима тахикардия, в сравнение с памидронат, но тази разлика намалява при последващи инфузии.

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 лечението на тумор-индуцирана хиперкалциемия и превенция на скелетни събития при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, ангажиращи костите (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

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 е наблюдавано кумулиране на активното вещество в плазмата след многократни дози прилагани 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 установява в урината, а останалото количество е свързано с костната тъкан предимно. От костната тъкан золедреновата киселина се отделя много бавно обратно в системното кръвообращение и се елиминира чрез бъбреците. Тоталният 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 плазменния клирънс на золедронова киселина са били съответно 36% и 34%. Удължаване на времето за инфузия от 5 до 15 минути е довело до 30% намаляване на концентрацията на золедронова киселина в края на инфузията, но не е оказало ефект по отношение на областта под кривата на плазмената концентрация спрямо времето.

Вариабилността на фармакокинетичните параметри на золедронова киселина е била висока между отделните пациенти, както е наблюдавано и за другите бифосфонати.

При пациенти с хиперкалциемия или такива с чернодробна недостатъчност липсват фармакокинетични данни за золедронова киселина. Золедроновата киселина не инхибира човешките P450 ензими *in vitro*, не претърпява биотрансформация, а в проучванията при животни във фецеса са открити < 3% от приложената доза, което подсказва че чернодробната функция няма значима роля върху фармакокинетиката на золедроновата киселина.

Бъбречният клирънс на золедроновата киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречния 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. Популационният анализ е показал, че при пациент с креатининов клирънс от 20 ml/min (тежко бъбречно увреждане) или 50 ml/min (умерено увреждане), съответният предвиден клирънс на золедронова киселина би бил 37: или съответно 72% от този при пациенти, показващи креатининов клирънс от 84 ml/min. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност са налични ограничени фармакокинетични данни (креатининов клирънс < 30 ml/min).

В *in vitro* проучване золедроновата 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.

Специални популации

Педиатрични пациенти

Ограничените фармакокинетични данни при деца с тежка остеогенезис имперфекта показват, че фармакокинетиката на золедронова киселина при деца на възраст 3 до 17 години е сходна с тази при възрастни в подобни дозови нива определени като mg/kg телесно тегло. Очевидно възрастта, телесното тегло, пола и креатининовия клирънс нямат ефект върху системната експозиция на золедронова киселина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Субхронична и хронична токсичност

Приложена подкожно на плъхове и интравенозно на кучета в дози от до 0,02 mg/kg телесно тегло дневно в продължение на 4 седмици, золедронова киселина е била с добра поносимост. Прилагането на 0,001 mg/kg телесно тегло дневно подкожно на плъхове и 0,005 mg/kg телесно тегло интравенозно веднъж на всеки 2-3 дни на кучета в продължение на до 52 седмици, също е показала добра поносимост.

Най-честите находки в проучванията за многократно приложение са включвали повишаване на първичната спонгиоза на метафизите на дългите кости при растящи животни при почти всички дози. Това отразява фармакологичната антирезорбтивна активност на съединението.

В проучвания при животни с интравенозно приложение, границите на безопасност по отношение на бъбречните ефекти в дългосрочни проучвания за многократно приложение са

били тесни, без кумулация на нежеланите ефекти в проучвания за еднократна доза (1,6 mg/kg телесно тегло) и проучванията за многократно приложение до един месец (0,06-0,6 mg/kg телесно тегло дневно) не са показали бъбречни ефекти в дози еквивалентни на или превишаващи най-високата терапевтична доза за хора. Дългосрочното многократно прилагане на золедронова киселина в дози по-високи от най-високите определени терапевтични дози за хора е довело до токсични ефекти в други органи, включително стомашно-чревния тракт, черния дроб, слезката и белите дробове, както и на мястото на интравенозно приложение.

Репродуктивна токсичност

Золедронова киселина е била тератогенна при плъхове в дози $\geq 0,2$ mg/kg телесно тегло. Въпреки че не са наблюдавани тератогенни ефекти или фетотоксичност при плъхове, била е установена токсичност за майката. При най-ниската доза тествана при плъхове (0,01 mg/kg телесно тегло) е наблюдавана дистокия.

Мутагенност и канцерогенен потенциал

Золедронова киселина не е показала мутагенност в проведените тестове и тестовите за канцерогенност не са дали доказателства за канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

За да се избегнат потенциални несъвместимости, Золедронова киселина Teva концентрат трябва да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) глюкозен разтвор.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с каквито и да било калций или други катион-съдържащи инфузионни разтвори, като разтвор на Ringer-лактат и трябва да се прилага като единичен интравенозен разтвор в отделна система.

Проучванията със стъклени бутилки, както и някои видове инфузионни сакове и системи, направени от поливинилхлорид, полиетилен и полипропилен (предварително напълнени с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) глюкозен разтвор), не са показали несъвместимост.

6.3 Срок на годност

Пластмасови флакони

2 години

Стъклени флакони

3 години

След разреждане: Химичната и физична стабилност в периода на използване е била доказана за 24 часа при 2°C – 8°C и 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обичайно не трябва да е повече от 24 часа и при 2°C – 8°C. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се остави да достигне 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 след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пластмасов флакон от цикличен олефинов полимер (COP) или прозрачен стъклен флакон (тип I) с хлоробутилова/бутилова запушалка, с покритие от флуоротек и алуминиева обкатка с отчупващо се пластмасово капаче.

Всеки флакон съдържа 5 ml концентрат.

Опаковки от 1, 4 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение, 5 ml концентрат от един флакон или изтегленият обем концентрат, както се изисква трябва да бъде допълнително разреден със 100 ml инфузионен разтвор без калций (9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) глюкозен разтвор).

Допълнителна информация за работа със Золедронова киселина Teva, включително указания за приготвяне на намалени дози е предоставена в точка 4.2.

При приготвянето на инфузията трябва да се спазват правилата на асептиката. Само за еднократна употреба.

Да се използват само бистри разтвори без видими частици и без промяна на цвета.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/771/001-006

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

Дата на първо разрешаване: 16 август 2012 г.
Дата на последно подновяване: 22 май 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

PLIVA Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Хърватия

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (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 И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА 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 ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при 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

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
золедронова киселина

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон от 5 ml
4 флакона от 5 ml
10 флакона от 5 ml

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

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разреждане

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:

Да се използва веднага след разреждане.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/771/001 1 пластмасов флакон
EU/1/12/771/002 4 пластмасови флакона
EU/1/12/771/003 10 пластмасови флакона
EU/1/12/771/004 1 пластмасов флакон
EU/1/12/771/005 4 пластмасови флакона
EU/1/12/771/006 10 пластмасови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

Етикет на бутилката

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

Золедронова киселина Teva 4 mg/5 ml стерилен концентрат
золедронова киселина
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се разрежи преди употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

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

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

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

Активното вещество на това лекарство е золедронова киселина, което принадлежи към група лекарства наречени бифосфонати. Золедроновата киселина действа като се свързва с костите и забавя скоростта на костен обмен. Използва се:

- **Да предотврати костните усложнения** като фрактури при възрастни пациенти с костни метастази (разпространяване на рака от първичното място в костите)
- **Да намали количеството на калций** в кръвта при възрастни пациенти когато е много висок, поради съществуването на тумор. Туморите може да ускорят нормалната обмяна на костите по начин, който увеличава освобождаването на калций от костите. Това състояние е известно като тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ).

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

Спазвайте внимателно всички указания на Вашия лекар.

Преди да започне лечението със Золедронова киселина Teva, Вашият лекар ще направи кръвни изследвания и ще проверява как реагирате на лечението на определени интервали от време.

НЕ трябва да Ви бъде прилагана Золедронова киселина Teva :

- ако кърмите.
- ако сте алергични към золедронова киселина, други бифосфонати (група вещества, към която 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 Teva:

- ако имате **проблеми с бъбреците** или сте имали такива.
- ако имате или сте имали **болка, подуване или изтръпване** на челюстта, усещане за тежест в челюстта или загуба на зъб. Вашият лекар може да Ви препоръча да отидете на стоматологичен преглед преди да започнете лечението със Золедронова киселина Teva.

- ако сте на **стоматологично лечение** или Ви предстои стоматологична операция, кажете на Вашия стоматолог, че се лекувате със Золедронова киселина Teva и информирайте Вашия лекар относно провежданото заболяване.

Докато провеждате лечение със Золедронова киселина Teva, 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 секрция, 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 Teva. 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 прилагане на първата доза Золедронова киселина Teva. Ще получите достатъчно калций и витамин D под формата на хранителни добавки.

Пациенти на възраст 65 и повече години

Золедронова киселина Teva може да се прилага при пациенти на възраст 65 и повече години. Няма доказателства, които да предполагат необходимост от допълнителни предпазни мерки.

Деца и юноши

Золедронова киселина Teva не се препоръчва за употреба при юноши и деца под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Золедронова киселина Teva

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате също:

- Аминогликозиди (лекарства използвани за лечение на тежки инфекции), калцитонин (лекарство, което се използва за лечение на постменопаузална остеоопороза 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 понижи твърде много нивото на калций в кръвта.
- Талидомид (лекарство за лечение на някои видове рак на кръвта, който ангажира костите) или други лекарства, които може да са опасни за Вашите бъбреци.
- Други лекарства, които също съдържат золедронова киселина и се използват за лечение на остеоопороза и други неракови заболявания на костите, или други бифосфонати, тъй като комбинираният ефект от прилагането на тези лекарства едновременно със Zoledronic Acid Teva не е известен.
- Антиангиогенни лекарства (използвани за лечение на рак), тъй като комбинирането им със Золедронова киселина Teva е свързано с повишен риск от развитие на остеонекроза на челюстта (ОНЧ).

Бременност и кърмене

Золедронова киселина Teva не трябва да Ви бъде прилагана, ако сте бременна. Кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна.

Золедронова киселина Teva не трябва да Ви бъде прилагана, ако кърмите.

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

Шофиране и работа с машини

При употреба на золедронова киселина много рядко има случаи на замаяност и сънливост. Затова докато шофирате, работите с машини или изпълнявате други дейности, които изискват пълното Ви внимание, трябва да бъдете предпазливи.

Золедронова киселина Teva съдържа натрий

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

3. Как се прилага Золедронова киселина Teva

- Золедронова киселина трябва да се прилага само от медицински професионалисти с опит в прилагането на бифосфонати интравенозно, т.е. във вена.
- Вашият лекар ще Ви препоръча да пиете достатъчно количество вода преди всяко приложение, за да се предотврати обезводняване на организма.
- Внимателно спазвайте всички останали указания, дадени Ви от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко Золедронова киселина Teva ще Ви бъде приложена

- Обичайната еднократна доза е 4 mg.
- Ако имате бъбречен проблем, Вашият лекар ще ви приложи по-ниска доза в зависимост от тежестта на бъбречното увреждане.

Колко често ще Ви бъде прилагана Золедронова киселина Teva

- Ако Ви лекуват за предотвратяване на костни усложнения от метастази, ще Ви бъде прилагана една инфузия Золедронова киселина Teva на всеки три до четири седмици.
- Ако Ви лекуват за намаляване количество на калций в кръвта, обикновено ще Ви прилагат една инфузия Золедронова киселина Teva.

Как ще Ви бъде приложена Золедронова киселина Teva

- Золедронова киселина Teva се прилага като венозно-капкова инфузия във вената, която ще продължи поне 15 минути и трябва да се приложи самостоятелно, в отделна инфузионна система.

На пациентите, чиито нива на калций в кръвта не са твърде високи, ще им бъдат изписани калциеви и витамин D добавки, които трябва да се приемат всеки ден.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Золедронова киселина Teva

Ако сте получили дози, които са по-високи от препоръчаните, Вие трябва да бъдете внимателно наблюдавани от Вашия лекар. Това е необходимо, тъй като може да получите нарушение на електролитното равновесие (напр. отклонения от нормалните нива на калций, фосфор и магнезий) и/или промени в бъбречната функция, включително тежко бъбречно увреждане. Ако нивата на калций силно се понижат, може да Ви бъде приложена допълнително интравенозна инфузия с калций.

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 леки и вероятно ще изчезнат след кратко време.

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага за която и да е от следните нежелани реакции:

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

- Тежко бъбречно увреждане (обикновено се диагностицира от Вашия лекар с някои специфични изследвания на кръвта)
- Ниски нива на калций в кръвта

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

- Болки в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или незарастващи възпаление в областта на устата или челюстта, секрция, изтръпване или чувство за тежест в челюстта или загуба на зъб. Това може да са прояви на увреждане на костта на челюстта (остеонекроза). Информирайте Вашия лекар и стоматолог веднага, ако получите такива симптоми докато сте на лечение със Золедронова киселина Teva или след спиране на лечението.
- Неравномерна сърдечна дейност (предсърдно мъждене) е наблюдавана при пациенти, които получават золедронова киселина за лечение на остеопороза след менопауза. Понастоящем не е известно дали золедронова киселина е причина за този неравномерен сърдечен ритъм, но Вие трябва да информирате Вашия лекар, ако получите такива симптоми след приложение на золедронова киселина.
- Тежка алергична реакция: задух, оток предимно на лицето и гърлото

Редки (може 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 (може 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 Teva или след спиране на лечението.

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

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

Трябва да кажете на Вашия лекар за която и да е от следните нежелани реакции колкото е възможно по-скоро:

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

- Ниски нива на фосфати в кръвта

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

- Главоболие и грипоподобен синдром, протичащ с повишена температура, отпадналост, слабост, сънливост, втрисане и костна, ставна и/или мускулна болка. В повечето случаи не се налага специфично лечение и симптомите изчезват след известно време (няколко часа или дни).
- Реакция на стомашно-чревния тракт като гадене и повръщане, както и загуба на апетит
- Ниски нива на червените кръвни клетки (анемия)
- Конюнктивит

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

- Реакции на свръхчувствителност
- Ниско кръвно налягане
- Болка в гърдите
- Кожни реакции (зачервяване или подуване) на мястото на инфузията, обрив, сърбеж
- Високо кръвно налягане, задъхване, замаяност, тревожност, нарушения на съня, нарушения на вкуса, треперене, изтръпване или мравучкане на ръцете или стъпалата, диария, запек, коремна болка, сухота в устата
- Нисък брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите
- Ниски нива на магнезий и калий в кръвта. Вашият лекар ще контролира тези показатели и ще предприеме необходимите мерки.
- Повишаване на телното
- 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 (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Забавена сърдечна дейност
- Обърканост
- Рядко може да възникнат необичайни счупвания на плътни кости, предимно при пациенти на продължително лечение за остеопороза. Ако получите болка, слабост или дискомфорт в бедрото, хълбоците или слабините, обадете се на Вашия лекар веднага, тъй като това може да е ранна индикация за възможно счупване на бедрената кост.
- Интерстициално белодробно заболяване (възпаление на тъканта около белодробните въздушни сакчета)
- Грипоподобни симптоми, включително артрит и оток на ставите
- Болезнено зачервяване и/или подуване в областта на окото

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Золедронова киселина Тева

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

За предпочитане е след разреждане, разреденото лекарство да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранение на готовия разтвор и условията преди употреба са отговорност на потребителя. Общото време между разреждането, съхранението в хладилник при 2°C-8°C и окончателното приложение не трябва да надхвърля 24 часа.

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна в цвета или видими частици в разтвора.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията (или в контейнера за домашни отпадъци). Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Золедронова киселина Teva

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

Как изглежда Золедронова киселина Teva и какво съдържа опаковката

Золедронова киселина Teva се предлага като **концентрат за инфузионен разтвор**. Всеки пластмасов или прозрачен стъклен флакон съдържа 5 ml бистър, безцветен концентрат.

Золедронова киселина Teva се предлага в опаковки от 1, 4 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

Производител

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

PLIVA Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Хърватия

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Други източници на информация

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

--

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

Как да пригответе и приложите Золедренова киселина Teva

- За да пригответе инфузионен разтвор, който съдържа 4 mg золедренова киселина, разредете допълнително Золедренова киселина Teva концентрат (5 ml) със 100 ml несъдържащ калций или други двувалентни йони инфузионен разтвор. Ако е необходима по-ниска доза золедренова киселина, първо изтеглете подходящото количество както е указано по-долу и след това разредете със 100 ml инфузионен разтвор. За да се избегнат потенциални несъвместимости, инфузионният разтвор, който се използва за разреждане трябва да е или 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) глюкозен разтвор.

Не смесвайте Золедренова киселина Teva концентрат със съдържащи калций или други двувалентни катионни разтвори като разтвор на Ringer-лактат.

Указания за приготвяне на по-ниска доза Золедренова киселина Teva:

Изтеглете необходимото количество от течния концентрат, както следва:

- 4,4 ml за доза от 3,5 mg
- 4,1 ml за доза от 3,1 mg
- 3,8 ml за доза от 3,0 mg
- Само за еднократна употреба. Всеки неизползван разтвор трябва да бъде изхвърлен на подходящо за целта място. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на свободни частици и промяна в цвета. При приготвяне и прилагане на инфузията трябва да се спазват асептични техники.
- От микробиологична гледна точка, разреденият инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. За максималното време на съхранение вижте по-долу.
- Разтворът съдържащ золедренова киселина се прилага като еднократна 15-минутна интравенозна инфузия в отделна инфузионна система. Преди и след приложение на Золедренова киселина Teva трябва да се следи за състоянието на пациента, за да се гарантира, че пациентите са адекватно хидратирани.
- След проучване на няколко вида инфузионни системи от поливинилхлорид, полиетилен и полипропилен е установено, че те не са показали несъвместимост със золедренова киселина.
- Тъй като няма налични данни за съвместимостта на золедренова киселина с други вещества, които се прилагат интравенозно, золедренова киселина не трябва да се смесва с други лекарствени продукти/вещества и винаги трябва да се прилага в отделна инфузионна система.

Как да съхранявате Золедренова киселина Teva

Неотворен флакон

- Съхранявайте Золедренова киселина Teva на място, недостъпно за деца.

- Не използвайте Золедренова киселина Teva след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след „Годен до:“.

Разреден разтвор

- За предпочитане е готовият за приложение Золедренова киселина Teva инфузионен разтвор да се използва веднага. Ако не се използва веднага, условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя, като трябва да се съхранява в хладилник при 2°C-8°C.
- Общо времето между разреждането, съхранението в хладилник и окончателното приложение не трябва да надхвърля 24 часа.