

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор в бутилки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка съдържа 5 mg золедронова киселина (*zoledronic acid*) (като монохидрат).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Прозрачен и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза

- при жени след менопауза
- при възрастни мъже

с повишен риск от фрактури, включително тези, претърпели наскоро фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма.

Лечение на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия

- при жени след менопауза
- при възрастни мъже

с повишен риск от фрактури.

Лечение на болест на Paget при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди приложение на золедронова киселина пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани. Това е от особено значение при пациентите в старческа възраст и при такива, които получават диуретична терапия.

Препоръчва се да има достатъчен прием на калций и витамин D при прилагане на золедронова киселина.

Остеопороза

Препоръчваната доза за лечение на остеопороза след менопауза, остеопороза при мъже и лечение на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия е еднократна интравенозна инфузия на 5 mg золедронова киселина, приложена веднъж годишно.

Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодически да се преоценява въз основа на ползите и потенциалните рискове от прилагането на золедронова киселина при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години на употреба.

При пациенти със скорошна, получена вследствие на минимална травма фрактура на бедрената кост, се препоръчва прилагането на инфузията на золедренова киселина да бъде поне две седмици след остеосинтезата (вж. точка 5.1). При пациенти, претърпели наскоро фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма, се препоръчва перорален прием или интравенно въвеждане на 50 000 – 125 000 IU натоварваща доза витамин D преди прилагане на първата инфузия золедренова киселина.

Болест на Paget

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

Повторно лечение на болест на Paget: След първоначално лечение със золедренова киселина на болестта на Paget, при отговорилите пациенти се наблюдава удължен период на ремисия. Повторното лечение се състои в прилагането на допълнителна интравенозна инфузия на 5 mg золедренова киселина в интервал от една година и 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 бъбречно увреждане

Золедреновата киселина е противопоказана при пациенти с креатининов клирънс < 35 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс ≥ 35 ml/min.

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Хора в 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

Безопасността и ефикасността на золедреновата киселина при деца и юноши под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към бифосфонати или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с хипокалциемия (вж. точка 4.4).
- Тежко бъбречно увреждане с креатининов клирънс < 35 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 при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 35 ml/min) е противопоказана поради повишения риск от бъбречна недостатъчност в тази популация.

След прилагане 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 старческа възраст, съпътстващ прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстваща диуретична терапия (вж. точка 4.5) или дехидратация, възникнала след прилагането 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 фатален изход.

За да се намали рискът от нежелани реакции свързани с 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 прилагането на всяка доза золедронова киселина.
- 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 едновременна 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 прилагането на золедронова киселина.
- Еднократната доза 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 наблюдение.

За болестта на Paget е характерен повишен костен обмен. Вследствие бързото начало на ефекта на золедроновата 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 прилагане 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 добавъчен калций, съответстващо на поне 500 mg елементарен калций два пъти дневно, за срок от поне 10 дни след прилагането 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 золедренова киселина, има редки съобщения за тежка и понякога инвалидизираща болка в костите, ставите и/или мускулите (вж. точка 4.8).

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

Съобщава се за случаи на остеонекроза на челюстта при пациенти, лекувани със золедренова киселина. Много от съобщените случаи са свързани със стоматологични процедури, напр. зъбни екстракции. Преди започване на лечение с бифосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. карцином, химиотерапия, антиангиогенни лекарствени продукти, кортикостероиди, лоша хигиена на устната кухина), трябва да се обмисли провеждането на стоматологичен преглед с извършване на профилактични стоматологични процедури. По време на лечението, тези пациенти при възможност, трябва да избягват провеждането на инвазивни стоматологични процедури. Стоматологичната хирургия може да доведе до влошаване на състоянието при пациенти, които по време на лечението с бифосфонати развият остеонекроза на челюстта. Няма данни, които да предполагат, че прекратяването на лечението с бифосфонати намалява риска от остеонекроза на челюстта при пациенти, нуждаещи се от провеждане на стоматологични процедури. Терапевтичният план на всеки пациент трябва да бъде ръководен от клиничната преценка на лекуващия лекар, въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза-риск.

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.

Общи

За лечение на онкологични заболявания са налични други продукти, съдържащи золедренова киселина като активни вещества.

Пациентите, лекувани със Золедренова киселина Teva Generics не трябва да бъдат лекувани едновременно с такива продукти или друг бисфосфонат, тъй като комбинираните ефекти на тези средства не са известни.

Честотата на нежеланите реакции, настъпващи през първите три дни след прилагането на Золедренова киселина Teva Generics, може да се намали, ако е необходимо, чрез прилагане на парацетамол или ибупрофен непосредствено след приложението на Золедренова киселина Teva Generics.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 100 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са извършвани проучвания на взаимодействията с други лекарствени продукти.

Золедроновата киселина не се метаболизира системно и при хора не повлиява цитохром P450 ензимите *in vitro* (вж. точка 5.2). Золедроновата 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 лекарства, свързани във висока степен с плазмените протеини.

Золедроновата киселина се елиминира чрез бъбречна екскреция. Необходима е предпазливост, при едновременното приложение на золедронова киселина с лекарствени продукти, които значимо могат да повлияят бъбречната функция (напр. аминокликозиди 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 едновременно прилагани лекарствени продукти, които се екскретират предимно през бъбреците.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Золедроновата киселина е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни за употребата на золедронова киселина при бременни жени.

Експерименталните изпитвания при животни със золедронова киселина показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Золедроновата киселина е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали золедроновата киселина се екскретира в човешката кърма.

Жени с детероден потенциал

Золедроновата киселина не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Фертилитет

Золедроновата киселина е оценявана при плъхове за потенциални нежелани ефекти върху фертилитета на родителите 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, дистония и ранно прекратяване на изпитването. Получените резултати изключват възможността за установяване на крайния ефект на золедронова киселина върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Золедронова киселина Teva Generics не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Нежеланите реакции, като например замаяност, могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини, въпреки че по отношение на този ефект не са провеждани проучвания със золедронова киселина.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият дял пациенти, които са имали нежелани реакции след прилагане на дозата е 44,7%, 16,7% и 10,2% - съответно след първото, второто и третото вливане. Честотата на отделните нежелани реакции след първото вливане е била: треска (17,1%), миалгия (7,8%), грип-подобни симптоми (6,7%), артралгия (4,8%) и главоболие (5,1%). Честотата на реакциите отчетливо е намалявала с всяка следваща ежегодна доза золедронова киселина. Повечето от реакциите са възниквали в рамките на първите три дни след прилагането на золедронова киселина. Повечето

от реакциите са били леки до умерени по тежест и са отзвучавали в рамките на три дни след настъпване на събитието. В изпитване с по-малък брой участници, процентът на пациентите, които са имали нежелани реакции след прилагане на дозата е бил по-нисък (19,5%, 10,4% и 10,7% съответно след първата, втората и третата инфузия).

В изпитването HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (вж. точка 5.1), общата поява на предсърдно мъждене е 2,5% (96 от общо 3 862 пациенти) и 1,9% (75 от общо 3 852 пациенти) сред пациентите, получаващи съответно золедренова киселина и плацебо. Честотата на сериозни нежелани реакции свързани с предсърдно мъждене е по-висока при пациентите, приемащи золедренова киселина (1,3%) (51 от общо 3 862 пациенти), спрямо пациентите, получаващи плацебо (0,6%) (22 от общо 3 852 пациенти). 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 реакции, свързани с предсърдно мъждене е 1,3% за золедренова киселина и 0,8% за плацебо.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA – по системно-органни 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 бронхоконстрикция, уртикария и ангиоедем, и много редки случаи на анафилактични реакции/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Хипокалциемия* Анорексия, понижен апетит
Психични нарушения	<i>Нечести</i>	Безсъние
Нарушения на нервната система	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Главоболие, замаяност Летаргия, парестезия, сънливост, тремор, синкоп, дисгеузия
Нарушения на очите	<i>Чести</i> <i>Нечести</i> <i>Редки</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Очна хиперемия Конюнктивит, болка в окото Увеит, еписклерит, ирит Склерит и възпаление на орбитата
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>Нечести</i>	Вертиго
Сърдечни нарушения	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Предсърдно мъждене Сърцебиене
Съдови нарушения	<i>Нечести</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Хипертония, зачервяване 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, болка в раменете, 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 лекарствена реакция при клас 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 старческа възраст, едновременно 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 чести</i>	Висока температура
	<i>Чести</i>	Грипоподобни симптоми, втрисане, умора, астения, болка, примаяване, реакции на мястото на инфузията
	<i>Нечести</i>	Периферни отоци, жажда, острофазова реакция, гръдна болка, която не е свързана със сърцето
	<i>С неизвестна честота**</i>	Дехидратация, вследствие на възникнали след прилагане на инфузията реакции като температура, повръщане или диария
Изследвания	<i>Чести</i>	Повишен С-реактивен протеин
	<i>Нечести</i>	Понижен калций в кръвта

[#] Наблюдават се при пациенти, приемащи едновременно и глюкокортикостероиди.

^{*} Чести 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

Ефекти на лекарствения клас:

Бъбречно увреждане

Золедроновата 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 прилагане на золедронова киселина, особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция или с допълнителни рискови фактори (напр. старческа 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 от 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 прилагане 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% 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).

Местни реакции

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

Остеонекроза на челюстта

Нечесто се съобщава за остеонекроза на челюстта (ОНЧ), основно при пациенти с карцином, лекувани с бифосфонати, включително золедронова киселина. Много от пациентите са имали белези на локална инфекция, в това число остеомиелит, и по-голяма част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином след зъбни екстракции или други стоматологични хирургични процедури. При остеонекроза на челюстта има множество добре документирани рискови фактори, включващи диагностициран карцином, съпътстващо лечение (напр. химиотерапия, антиангиогенни лекарствени продукти, радиотерапия, кортикостероиди) и придружаващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция, наличие на стоматологично заболяване). Разумно е да се избягват стоматологични хирургични интервенции, тъй като може да се удължи периодът на възстановяване (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. И в двата случая симптомите са отзвучали.

Атипични фрактури на феморалната кост

През постмаркетинговия период са съобщени следните нежелани лекарствени реакции (честота: редки): Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост (нежелани реакции за клас бифосфонати).

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. Пациенти, които са получили дози по-високи от препоръчаните трябва внимателно да бъдат проследявани. В случай на предозиране, водещ до клинично значима хипокалциемия, обратно развитие може да се постигне с добавъчен орален калций и/или с интравенозна инфузия на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Золедроновата 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 золедроновата киселина в остеокластите е ензимът фарнезил-пирофосфат синтаза. Дългата продължителност на действие на золедроновата 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 золедронова 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 остеопороза след менопауза (PFT)

Ефикасността и безопасността на золедронова киселина 5 mg, приложена веднъж годишно в продължение на три последователни години са доказани при жени след менопауза (7 736 жени на възраст 65-89 години) с: Т-скор за костна минерална плътност (КМП) на шийката на бедрената кост $\leq -1,5$ и съществуващи най-малко две леки или една средно тежка вертебрална фрактура(и); или Т-скор за КМП на шийката на бедрената кост $\leq -2,5$ с- или без доказателства

за съществуваща(и) вертебрална(и) фрактура(и). На 85% от пациентките се прилага бифосфонат за първи път. Жените, които са изследвани за честота на вертебралните фрактури, не са получавали съпътстващо лечение за остеопороза, което е разрешено при жените, участващи при оценяване за фрактури на шийката на бедрената кост и за всички клинични фрактури. Съпътстващото лечение на остеопорозата включва: калцитонин, ралоксифен, тамоксифен, хормонозаместителна терапия, тиболон, но не включва други бифосфонати. Всички жени получават като добавки 1 000 до 1 500 mg елементарен калций и 400 до 1 200 IU витамин D дневно.

Ефекти върху морфометричните вертебрални фрактури

Золедроновата киселина значимо понижава честотата на една или повече нови вертебрални фрактури за период от три години и не по-рано от първата година (вж Таблица 2).

Таблица 2 Обобщение на ефикасността при вертебрални фрактури за 12, 24 и 36 месеца

Резултат	Золедронова киселина (%)	Плацебо (%)	Абсолютно понижение на честотата на фрактури % (ДИ)	Относително понижение на честотата на фрактури % (ДИ)
Най-малко една нова вертебрална фрактура (0-1 година)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Най-малко една нова вертебрална фрактура (0-2 години)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Най-малко една нова вертебрална фрактура (0-3 години)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

Пациенти на възраст 75 години и повече, лекувани със золедронова киселина, показват 60% понижаване на риска от вертебрални фрактури, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо (p<0,0001).

Ефект върху фрактури на шийката на бедрената кост

Золедроновата киселина показва непрекъснат в продължение на 3 години ефект, водещ до 41% понижаване на риска от фрактури на шийката на бедрената кост (95% ДИ, 17% до 58%).

Честотата на фрактурите на шийката на бедрената кост е 1,44% за пациентите лекувани със золедронова киселина в сравнение с 2,49% за пациентите лекувани с плацебо. Понижението на риска е 51% при пациентите, лекувани за първи път с бифосфонати и 42% при жени, на които е било позволено да получават съпътстваща терапия за остеопороза.

Ефект върху всички клинични фрактури

Всички клинични фрактури са потвърдени с рентгенологични и/или клинични данни. Обобщението на резултатите е представено на Таблица 3.

Таблица 3 Сравнение на променливите на честотата на основни клинични фрактури при различни лечения за 3 години

Резултат	Золедронова киселина (N=3 875) честота на събитието (%)	Плацебо (N=3 861) честота на събитието (%)	Абсолютно понижаване на честотата на фрактури % (ДИ)	Понижаване на относителния риск при поява на фрактури % (ДИ)
----------	---	--	--	--

Всяка клинична фрактура (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Клинична вертебрална фрактура (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Невертебрална фрактура (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*

*стойност на $p < 0,001$, **стойност на $p < 0,0001$

(1) С изключение на фрактури на пръстите на ръката, на крака и лицето

(2) Включително клинични фрактури на гръдния кош и клинични фрактури на лумбалните прешлени

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

Золедроновата киселина значимо повишава КМП на лумбалните прешлени, бедрото и дисталния радиус спрямо лечение с плацебо във всички времеви точки (6, 12, 24 и 36 месеца). Лечението със золедронова киселина води до увеличаване с 6,7% на КМП на лумбалните прешлени, 6,0% на бедрото, 5,1% на шийката на бедрената кост и 3,2% на дисталния радиус за 3 години в сравнение с плацебо.

Костна хистология

Костни биопсии са взети от *crista iliaca* 1 година след третата годишна доза при 152 постменопаузални пациентки с остеопороза, лекувани със золедронова киселина (N=82) или плацебо (N=70). Хистоморфометричния анализ показва намаляване с 63% на костния обмен. При пациентките, лекувани със золедронова киселина, не се установява остеомаляция, костномозъчна фиброза или деформация на костите. Маркиран тетрациклин е открит при всички 82 биопсии, взети от пациенти на лечение със золедронова киселина, с изключение на една. Микрокомпютърният томографски (μ СТ) анализ показва увеличен обем на трабекуларната кост и запазване на архитектурата на трабекуларната кост при пациенти лекувани със золедронова киселина в сравнение с плацебо.

Маркери за костен обмен

Костно-специфичната алкална фосфатаза (КСАФ), серумния N-терминален пропептид на колаген тип I (P1NP) и серумните бета-С-телопептиди (b-СТх) се оценяват в подгрупи, вариращи от 517 до 1 246 пациенти през периодични интервали в хода на проучването. Лечението с 5 mg годишна доза золедронова киселина на 12-тия месец значимо намалява нивото на КСАФ с 30% в сравнение с изходното ниво и го задържа 28% под изходното ниво на 36-ти месец. P1NP е значимо намален с 61% под изходното ниво на 12-тия месец и се задържа на 52% под изходното ниво на 36-тия месец. В-СТх е значимо намален с 61% под изходното ниво на 12-тия месец и се задържа на 55% под изходното ниво на 36-тия месец. През целия период маркерите за костен обмен са в границите на пременопаузалните стойности в края на всяка година. Многократното приложение не води до последващо намаляване на маркерите за костен обмен.

Ефект върху ръста

По време на годишното изпитване за остеопороза, ръстът се измерва ежегодно посредством стадиометър. Групата със золедронова киселина показва приблизително 2,5 mm по-малко намаляване на ръста в сравнение с плацебо (95% ДИ: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Дни на нетрудоспособност

Золедроновата киселина значимо намалява средния брой дни на ограничена активност и дните с режим на легло поради болки в гърба със съответно 17,9 и 11,3 дни в сравнение с плацебо и значимо намалява средния брой дни на ограничена активност или режим на легло поради фрактури със съответно 2,9 и 0,5 дни в сравнение с плацебо (всички $p < 0,01$).

Клинична ефикасност при лечение на остеопороза на пациенти с повишен риск от фрактури, след претърпяна наскоро фрактура на бедрената кост (RFT)

Честотата на клиничните фрактури, в това число вертебрални, невертебрални и фрактури на бедрената кост е изследвана при 2 127 мъже и жени на възраст 50-95 години (средна възраст 74,5 години), които наскоро (в рамките на 90 дни) са претърпели фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма и които са проследявани средно за 2 години след прилагане на

проучвания медикамент. Приблизително 42% от пациентите имат Т-скор за КМП на шийката на бедрената кост под -2,5 и приблизително 45% от пациентите имат Т-скор за КМП на шийката на бедрената кост над -2,5. Золедроновата киселина се прилага веднъж годишно, докато поне 211 пациента от изследваната популация не потвърдят наличието на клинични фрактури. Нивата на витамин D не са измервани рутинно, но болшинството от пациентите са получили натоварваща доза витамин D (50 000 - 125 000 IU перорално или интрамускулно) 2 седмици преди инфузията. Всички участници са суплементирани ежедневно с 1 000 – 1 500 mg елементарен калций плюс 800 – 1 200 IU витамин D. Деветдесет и пет процента от пациентите са получили своята инфузия две или повече седмици след остеосинтезата, средно времето на прилагане на инфузията е приблизително шест седмици след остеосинтезата. Първичната променлива за ефикасност е честотата на клиничните фрактури по време на клиничното изпитване.

Ефект върху всички клинични фрактури

Променливите за честотата на основни клинични фрактури са представени в Таблица 4.

Таблица 4 Сравнение на променливите на честотата на основни клинични фрактури при различни лечения

Резултат	Золедренова киселина (N=1,065) честота на събитието (%)	Плацебо (N=1,062) честота на събитието (%)	Абсолютно понижаване на честотата на фрактури % (ДИ)	Понижаване на относителния риск при поява на фрактури % (ДИ)
Всяка клинична фрактура (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Клинична вертебрална фрактура (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Невертебрална фрактура (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*стойност на $p < 0,05$, **стойност на $p < 0,01$ (1) С изключение на фрактури на пръстите на ръката, на крака и лицето (2) Включително клинични фрактури на гръдния кош и клинични фрактури на лумбалните прешлени				

Дизайнът на изпитването не позволява измерването на статистически значими различия в честотата на фрактурите на бедрената кост, но се наблюдава тенденция към намаляване на честотата на нововъзникнали бедрени фрактури.

Общата смъртност е 10% (101 пациенти) в групата на лечение със золедренова киселина спрямо 13% (141 пациенти) в групата на плацебо. Това съответства на 28% редукция на общата смъртност ($p=0,01$).

Честотата на случаите със забавено зарастване на фрактурите е сравнима между золедренова киселина (34 [3,2%]) и плацебо (29 [2,7%]).

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

В изпитването HORIZON-RFT лечението със золедренова киселина значимо повишава КМП в областта на цялата бедрената кост и в областта на бедрената шийка в сравнение с лечението с плацебо във всички времеви точки. Лечението със золедренова киселина води до повишаване с 5,4% на КМП в цялата бедрена кост и с 4,3% в областта на шийката на бедрената кост за период от 24 месеца в сравнение с плацебо.

Клинична ефикасност при мъже

В изпитването HORIZON-RFT са рандомизирани 508 мъже, като при 185 пациента е направена оценка на КМП на 24-тия месец. Резултатите на 24-тия месец показват значимо повишаване с

3,6% на КМП в цялата бедрена кост, което е подобно на наблюдаваните в хода на изпитването HORIZON-PFT клинични ефекти при жени след менопауза. Изпитването няма възможност да покаже понижение в честотата на клиничните фрактури при мъже, честотата на клиничните фрактури е 7,5% в групата на лечение със золедренова киселина спрямо 8,7% в групата на лечение с плацебо.

В друго изпитване при мъже (изпитването CZOL446M2308) ежегодната инфузия на золедренова киселина е сравнима с ежеседмичното приложение на алендронат по отношение промяна в процента на КМП на лумбалните прешлени на 24 –тия месец спрямо изходните стойности.

Клинична ефикасност при остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия

Ефикасността и безопасността на золедренова киселина при лечение и превенция на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, стратифицирано, активно контролирано изпитване при 833 мъже и жени на възраст 18-85 години (средна възраст за мъжете 56,4 години; за жените 53,5 години), лекувани с $> 7,5$ mg/ден перорален преднизон (или еквивалент). Пациентите са стратифицирани въз основа на продължителността на глюкокортикоидното лечение преди рандомизацията (≤ 3 месеца спрямо > 3 месеца). Продължителността на изпитването е една година. Пациентите са рандомизирани да получат или еднократна инфузия със золедренова киселина 5 mg, или перорален ризедронат 5 mg веднъж дневно в продължение на една година. Всички пациенти получават ежедневно добавки с 1 000 mg елементарен калций плюс 400 до 1 000 IU витамин D. Доказана е не по-малка ефикасност от тази на ризедронат по отношение на процентната промяна в костната минерална плътност (КМП) в областта на лумбалните прешлени на 12-ия месец спрямо изходната, както в групата на терапия така и в тази за превенция. Болшинството от пациентите продължават да приемат глюкокортикоиди през годината, докато трае изпитването.

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

Повишаването на КМП в областта на лумбалните прешлени и в областта на шийката на бедрената кост на 12-ия месец е сигнификантно по-високо в групата, лекувана със золедренова киселина в сравнение с групата на ризедронат (всички $p < 0,03$). В подгрупата, приемаща глюкокортикоиди над 3 месеца преди рандомизацията, золедреновата киселина повишава КМП в областта на лумбалните прешлени с 4,06% спрямо 2,71% за ризедронат (средна разлика: 1,36%; $p < 0,001$). В подгрупата, приемаща глюкокортикоиди 3 месеца или по-малко преди рандомизацията, золедреновата киселина повишава КМП в областта на лумбалните прешлени с 2,60% спрямо 0,64% за ризедронат (средна разлика: 1,96%; $p < 0,001$). Изпитването не успява да покаже редукция на клиничните фрактури в сравнение с ризедронат. Честотата на фрактурите е 8 за пациентите, лекувани със золедренова киселина спрямо 7 за пациентите, лекувани с ризедронат ($p = 0,8055$).

Клинична ефикасност при лечение на болест на Paget

Золедреновата киселина е изпитвана 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 изпитването 2,6-3,0 пъти над горната граница на нормата за съответната възрастова група), потвърдени рентгенологично.

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

В обобщените 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 изпитване, 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 изпитване за наблюдение, след средна продължителност на наблюдението от 3,8 години от времето на прилагане, 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 прилагане на първоначалната доза, е по-дълго 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.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния продукт, съдържащ золедронова киселина, във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Paget, остеопороза при жени след менопауза с повишен риск от фрактури, остеопороза при мъже с повишен риск от фрактури и профилактика на клинично проявени фрактури след фрактура на шийката на бедрената кост при мъже и жени (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 золедронова киселина при 64 пациента представят следните фармакокинетични данни, за които е установено, че са дозо-независими.

Разпределение

След започване на инфузията на золедронова 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.

Елиминиране

Интравенозно приложената золедронова 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 активното вещество в плазмата след многократни дози прилагани 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.

Золедроновата киселина не се метаболизира и се екскретира непроменена чрез бъбрека. В първите 24 часа, $39 \pm 16\%$ от приложената доза се установява в урината, а останалото количество предимно е 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 золедроновата киселина се задържа в костите за много дълго време. От костната тъкан золедроновата киселина се отделя много бавно обратно в системното кръвообращение и се елиминира чрез бъбрека. 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. Вариациите на плазмения клирънс на золедроновата киселина в рамките на отделното лице и между отделните лица 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 зоната под кривата на плазмената концентрация спрямо времето.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Не са извършвани изпитвания за взаимодействията на золедроновата киселина с други лекарствени продукти. Тъй като при хора золедроновата киселина не се метаболизира и е установено, че има малък или няма капацитет като директно въздействащ и/или необратим зависещ от метаболизма инхибитор на P450 ензимите, няма вероятност золедроновата киселина да намали метаболитния клирънс на вещества метаболизиращи чрез цитохром P450 ензимните системи. Золедроновата 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 лекарства са малко вероятни.

Специални популации (вж. точка 4.2)

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на золедроновата киселина е корелирал с креатининовия клирънс в изпитване при 64 пациенти - бъбречният клирънс е представлявал $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е бил средно 84 ± 29 ml/min (от 22 до 143 ml/min). Наблюдаваните малки покачвания на $AUC_{(0-24hr)}$, 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 лекарството при многократно приложение независимо от бъбречната функция показва, че не е необходимо коригиране на дозата на золедроновата киселина при леко ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) и умерено-тежко бъбречно увреждане с кратининов 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. В изпитвания с инфузия на единична доза при кучета, приложението на 1,0 mg/kg (6 пъти над препоръчаната терапевтична експозиция при хора на базата на AUC) за 15 минути, е било добре поносимо, без изява на бъбречни нежелани ефекти.

Субхронична и хронична токсичност

В изпитванията 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 (кумулативна доза съответстваща на 7 пъти над терапевтичната експозиция при хора) са били добре понесени при кучета. В изпитванията с интравенозен болус дозите, които са понасяни добре намаляват с увеличаване продължителността на изпитването: 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 данни. Най-често срещаната находка в изпитванията с повтарящи се дози се състои в завишена първична спонгиоза в метафизите на дългите кости при растящи животни при почти всички дози, данни които отразяват антирезорбтивната фармакологична активност на основното вещество.

Репродуктивна токсичност

Изпитвания за тератогенност са проведени при два животински вида, и в двата случая при подкожно приложение. Тератогенност се наблюдава при плъхове в дози $\geq 0,2$ mg/kg и се изяснява 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 карциногенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 100 ml флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

18 месеца

Химична и физична стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 2-8°C и 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обичайно не трябва да надхвърлят 24 часа и при 2°C - 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение. За условията на съхранение на лекарствения продукт след първоначалното отваряне на бутилката вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пластмасова бутилка от цикличен олефинов полимер (COP), с гумена запушалка от хлоробутилова/бутилова гума и алуминиева обкатка с отчупващ се виолетов пластмасов диск. Всяка бутилка съдържа 100 ml разтвор.

Золедронова киселина Teva Generics се доставя в опаковки от 1, 5 или 10 бутилки. Опаковките от 5 и 10 бутилки са само групови опаковки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Трябва да се използва само бистър разтвор без свободни частици или промяна в цвета.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

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

01/04/2014

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 Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор в сакове

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка съдържа 5 mg золедронова киселина (*zoledronic acid*) (като монохидрат).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Прозрачен и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза

- при жени след менопауза
- при възрастни мъже

с повишен риск от фрактури, включително тези, претърпели наскоро фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма.

Лечение на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия

- при жени след менопауза
- при възрастни мъже

с повишен риск от фрактури.

Лечение на болест на Paget при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди приложението на золедронова киселина пациентите трябва да бъдат добре хидратирани. Това е от особено значение при пациентите в старческа възраст и при такива, които получават диуретична терапия.

Препоръчва се да има достатъчен прием на калций и витамин D при прилагане на золедронова киселина.

Остеопороза

Препоръчаната доза за лечение на остеопороза след менопауза, остеопороза при мъже и лечение на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия е еднократна интравенозна инфузия на 5 mg золедронова киселина, приложена веднъж годишно.

Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преоценява въз основа на ползите и потенциалните рискове от прилагането на золедронова киселина при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години на употреба.

При пациенти със скорошна, получена вследствие на минимална травма фрактура на бедрената кост, се препоръчва прилагането на инфузията на золедренова киселина да бъде поне две седмици след остеосинтезата (вж. точка 5.1). При пациенти, претърпели наскоро фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма, се препоръчва перорален прием или интравенно въвеждане на 50 000 – 125 000 IU натоварваща доза витамин D преди прилагане на първата инфузия золедренова киселина.

Болест на Paget

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

Повторно лечение на болест на Paget: След първоначално лечение със золедренова киселина на болестта на Paget, при отговорилите пациенти се наблюдава удължен период на ремисия. Повторното лечение се състои в прилагането на допълнителна интравенозна инфузия на 5 mg золедренова киселина в интервал от една година и 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 бъбречно увреждане

Золедреновата киселина е противопоказана при пациенти с креатининов клирънс < 35 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс ≥ 35 ml/min.

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Хора в 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

Безопасността и ефикасността на золедреновата киселина при деца и юноши под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към бифосфонати или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с хипокалциемия (вж. точка 4.4).
- Тежко бъбречно увреждане с креатининов клирънс < 35 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 при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 35 ml/min) е противопоказана поради повишения риск от бъбречна недостатъчност в тази популация.

След прилагане 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 старческа възраст, съпътстващ прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстваща диуретична терапия (вж. точка 4.5) или дехидратация, възникнала след прилагането 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 фатален изход.

За да се намали рискът от нежелани реакции свързани с 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 прилагането на всяка доза золедронова киселина.
- 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 Teva Generics трябва да се прилага с повишено внимание при едновременна 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 прилагането на Золедронова киселина Teva Generics.
- Еднократната доза на Золедронова киселина Teva Generics 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 наблюдение.

За болестта на Paget е характерен повишен костен обмен. Вследствие бързото начало на ефекта на золедроновата 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 прилагане 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 добавъчен калций, съответстващо на поне 500 mg елементарен калций два пъти дневно, за срок от поне 10 дни след прилагането 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 золедроновата киселина, има редки съобщения за тежка и понякога инвалидизираща болка в костите, ставите и/или мускулите (вж. точка 4.8).

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

Съобщава се за случаи на остеонекроза на челюстта при пациенти, лекувани със золедроновата киселина. Много от съобщените случаи са свързани със стоматологични процедури, напр. зъбни екстракции. Преди започване на лечение с бифосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. карцином, химиотерапия, антиангиогенни лекарствени продукти, кортикостероиди, лоша хигиена на устната кухина), трябва да се обмисли провеждането на стоматологичен преглед с извършване на профилактични стоматологични процедури. По време на лечението, тези пациенти при възможност, трябва да избягват провеждането на инвазивни стоматологични процедури. Стоматологичната хирургия може да доведе до влошаване на състоянието при пациенти, които по време на лечението с бифосфонати развият остеонекроза на челюстта. Няма данни, които да предполагат, че прекратяването на лечението с бифосфонати намалява риска от остеонекроза на челюстта при пациенти, нуждаещи се от провеждане на стоматологични процедури. Терапевтичният план на всеки пациент трябва да бъде ръководен от клиничната преценка на лекуващия лекар, въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза-риск.

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.

Общи

За лечение на онкологични заболявания са налични други продукти, съдържащи золедроновата киселина като активни вещества.

Пациентите, лекувани със золедроновата киселина не трябва да бъдат лекувани едновременно с такива продукти или друг бифосфонат, тъй като комбинираните ефекти на тези средства не са известни.

Честотата на нежеланите реакции, настъпващи през първите три дни след прилагането на золедроновата киселина, може да се намали, ако е необходимо, чрез прилагане на парацетамол или ибупрофен непосредствено след приложението на золедроновата киселина.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 100 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са извършвани проучвания на взаимодействията с други лекарствени продукти. Золедроновата киселина не се метаболизира системно и при хора не повлиява цитохром P450

ензимите *in vitro* (вж. точка 5.2). Золедроновата 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 лекарства, свързани във висока степен с плазмените протеини.

Золедроновата киселина се елиминира чрез бъбречна екскреция. Необходима е предпазливост, при едновременното приложение на золедронова киселина с лекарствени продукти, които значимо могат да повлияят бъбречната функция (напр. аминокликозиди 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 едновременно прилагани лекарствени продукти, които се екскретират предимно през бъбреците.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

Золедроновата киселина е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали золедроновата киселина се екскретира в човешката кърма.

Жени с детероден потенциал

Золедроновата киселина не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Фертилитет

Золедроновата киселина е оценявана при плъхове за потенциални нежелани ефекти върху фертилитета на родителите 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 изпитването. Получените резултати изключват възможността за установяване на крайния ефект на золедронова киселина върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Золедронова киселина Teva Generics не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Нежеланите реакции, като например замаяност, могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини, въпреки че по отношение на този ефект не са провеждани проучвания със золедронова киселина.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият дял пациенти, които са имали нежелани реакции след прилагане на дозата е 44,7%, 16,7% и 10,2% - съответно след първото, второто и третото вливане. Честотата на отделните нежелани реакции след първото вливане е била: треска (17,1%), миалгия (7,8%), грипо-подобни симптоми (6,7%), артралгия (4,8%) и главоболие (5,1%). Честотата на реакциите отчетливо е намалявала с всяка следваща ежегодна доза золедронова киселина. Повечето от реакциите са възниквали в рамките на първите три дни след прилагането на золедронова киселина. Повечето от реакциите са били леки до умерени по тежест и са отзвучавали в рамките на три дни след настъпване на събитието. В изпитване с по-малък брой участници, процентът на пациентите,

които са имали нежелани реакции след прилагане на дозата е бил по-нисък (19,5%, 10,4% и 10,7% съответно след първата, втората и третата инфузия).

В изпитването HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (вж. точка 5.1), общата поява на предсърдно мъждене е 2,5% (96 от общо 3 862 пациенти) и 1,9% (75 от общо 3 852 пациенти) сред пациентите, получаващи съответно золедренова киселина и плацебо. Честотата на сериозни нежелани реакции свързани с предсърдно мъждене е по-висока при пациентите, приемащи золедренова киселина (1,3%) (51 от общо 3 862 пациенти), спрямо пациентите, получаващи плацебо (0,6%) (22 от общо 3 852 пациенти). 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 реакции, свързани с предсърдно мъждене е 1,3% за золедренова киселина и 0,8% за плацебо.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA – по системо-органни 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 бронхоконстрикция, уртикария и ангиоедем, и много редки случаи на анафилактични реакции/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Хипокалциемия* Анорексия, понижен апетит
Психични нарушения	<i>Нечести</i>	Безсъние
Нарушения на нервната система	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Главоболие, замаяност Летаргия, парестезия, сънливост, тремор, синкоп, дисгеузия
Нарушения на очите	<i>Чести</i> <i>Нечести</i> <i>Редки</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Очна хиперемия Конюнктивит, болка в окото Увеит, еписклерит, ирит Склерит и възпаление на орбитата
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>Нечести</i>	Вертиго
Сърдечни нарушения	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Предсърдно мъждене Сърцебиене
Съдови нарушения	<i>Нечести</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Хипертония, зачервяване 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, болка в раменете, 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 лекарствена реакция при клас 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 старческа възраст, едновременно 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 чести</i>	Висока температура
	<i>Чести</i>	Грипоподобни симптоми, втрисане, умора, астения, болка, примаяване, реакции на мястото на инфузията
	<i>Нечести</i>	Периферни отоци, жажда, острофазова реакция, гръдна болка, която не е свързана със сърцето
	<i>С неизвестна честота**</i>	Дехидратация, вследствие на възникнали след прилагане на инфузията реакции като температура, повръщане или диария
Изследвания	<i>Чести</i>	Повишен С-реактивен протеин
	<i>Нечести</i>	Понижен калций в кръвта

[#] Наблюдават се при пациенти, приемащи едновременно и глюкокортикостероиди.

^{*} Чести 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

Ефекти на лекарствения клас:

Бъбречно увреждане

Золедроновата 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 прилагане на золедронова киселина, особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция или с допълнителни рискови фактори (напр. старческа 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 от 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 прилагане 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% 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).

Местни реакции

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

Остеонекроза на челюстта

Нечесто се съобщава за остеонекроза на челюстта (ОНЧ), основно при пациенти с карцином, лекувани с бифосфонати, включително золедронова киселина. Много от пациентите са имали белези на локална инфекция, в това число остеомиелит, и по-голяма част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином след зъбни екстракции или други стоматологични хирургични процедури. При остеонекроза на челюстта има множество добре документиранни рискови фактори, включващи диагностициран карцином, съпътстващо лечение (напр. химиотерапия, антиангиогенни лекарствени продукти, радиотерапия, кортикостероиди) и придружаващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция, наличие на стоматологично заболяване). Разумно е да се избягват стоматологични хирургични интервенции, тъй като може да се удължи периодът на възстановяване (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. И в двата случая симптомите са отзвучали.

Атипични фрактури на феморалната кост

През постмаркетинговия период са съобщени следните нежелани лекарствени реакции (честота: редки): Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост (нежелани реакции за клас бифосфонати).

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. Пациенти, които са получили дози по-високи от препоръчаните трябва внимателно да бъдат проследявани. В случай на предозиране, водещ до клинично значима хипокалциемия, обратно развитие може да се постигне с добавъчен орален калций и/или с интравенозна инфузия на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Золедроновата 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 золедроновата киселина в остеокластите е ензимът фарнезил-пирофосфат синтаза. Дългата продължителност на действие на золедроновата 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 золедронова 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 остеопороза след менопауза (PFT)

Ефикасността и безопасността на золедронова киселина 5 mg, приложена веднъж годишно в продължение на три последователни години са доказани при жени след менопауза (7 736 жени на възраст 65-89 години) с: Т-скор за костна минерална плътност (КМП) на шийката на бедрената кост $\leq -1,5$ и съществуващи най-малко две леки или една средно тежка вертебрална фрактура(и); или Т-скор за КМП на шийката на бедрената кост $\leq -2,5$ с- или без доказателства

за съществуваща(и) вертебрална(и) фрактура(и). На 85% от пациентките се прилага бифосфонат за първи път. Жените, които са изследвани за честота на вертебралните фрактури, не са получавали съпътстващо лечение за остеопороза, което е разрешено при жените, участващи при оценяване за фрактури на шийката на бедрената кост и за всички клинични фрактури. Съпътстващото лечение на остеопорозата включва: калцитонин, ралоксифен, тамоксифен, хормонозаместителна терапия, тиболон, но не включва други бифосфонати. Всички жени получават като добавки 1 000 до 1 500 mg елементарен калций и 400 до 1 200 IU витамин D дневно.

Ефекти върху морфометричните вертебрални фрактури

Золедроновата киселина значимо понижава честотата на една или повече нови вертебрални фрактури за период от три години и не по-рано от първата година (вж Таблица 2).

Таблица 2 Обобщение на ефикасността при вертебрални фрактури за 12, 24 и 36 месеца

Резултат	Золедронова киселина (%)	Плацебо (%)	Абсолютно понижение на честотата на фрактури % (ДИ)	Относително понижение на честотата на фрактури % (ДИ)
Най-малко една нова вертебрална фрактура (0-1 година)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Най-малко една нова вертебрална фрактура (0-2 години)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Най-малко една нова вертебрална фрактура (0-3 години)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

Пациенти на възраст 75 години и повече, лекувани със золедронова киселина, показват 60% понижаване на риска от вертебрални фрактури, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо (p<0,0001).

Ефект върху фрактури на шийката на бедрената кост

Золедроновата киселина показва непрекъснат в продължение на 3 години ефект, водещ до 41% понижаване на риска от фрактури на шийката на бедрената кост (95% ДИ, 17% до 58%).

Честотата на фрактурите на шийката на бедрената кост е 1,44% за пациентите лекувани със золедронова киселина в сравнение с 2,49% за пациентите лекувани с плацебо. Понижението на риска е 51% при пациентите, лекувани за първи път с бифосфонати и 42% при жени, на които е било позволено да получават съпътстваща терапия за остеопороза.

Ефект върху всички клинични фрактури

Всички клинични фрактури са потвърдени с рентгенологични и/или клинични данни. Обобщението на резултатите е представено на Таблица 3.

Таблица 3 Сравнение на променливите на честотата на основни клинични фрактури при различни лечения за 3 години

Резултат	Золедронова киселина (N=3 875) честота на събитието (%)	Плацебо (N=3 861) честота на събитието (%)	Абсолютно понижаване на честотата на фрактури % (ДИ)	Понижаване на относителния риск при поява на фрактури % (ДИ)
Всяка клинична фрактура (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Клинична вертебрална фрактура (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Невертебрална фрактура (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*стойност на $p < 0,001$, **стойност на $p < 0,0001$ (1) С изключение на фрактури на пръстите на ръката, на крака и лицето (2) Включително клинични фрактури на гръдния кош и клинични фрактури на лумбалните прешлени				

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

Золедроновата киселина значимо повишава КМП на лумбалните прешлени, бедрото и дисталния радиус спрямо лечение с плацебо във всички времеви точки (6, 12, 24 и 36 месеца). Лечението със золедронова киселина води до увеличаване с 6,7% на КМП на лумбалните прешлени, 6,0% на бедрото, 5,1% на шийката на бедрената кост и 3,2% на дисталния радиус за 3 години в сравнение с плацебо.

Костна хистология

Костни биопсии са взети от *crista iliaca* 1 година след третата годишна доза при 152 постменопаузални пациентки с остеопороза, лекувани със золедронова киселина (N=82) или плацебо (N=70). Хистоморфометричния анализ показва намаляване с 63% на костния обмен. При пациентките, лекувани със золедронова киселина, не се установява остеомаляция, костномозъчна фиброза или деформация на костите. Маркиран тетрациклин е открит при всички 82 биопсии, взети от пациенти на лечение със золедронова киселина, с изключение на една. Микрокомпютърният томографски (μСТ) анализ показва увеличен обем на трабекуларната кост и запазване на архитектурата на трабекуларната кост при пациенти лекувани със золедронова киселина в сравнение с плацебо.

Маркери за костен обмен

Костно-специфичната алкална фосфатаза (КАФ), серумния N-терминален пропептид на колаген тип I (P1NP) и серумните бета-С-телопептиди (b-CTx) се оценяват в подгрупи, вариращи от 517 до 1 246 пациенти през периодични интервали в хода на проучването. Лечението с 5 mg годишна доза золедронова киселина на 12-тия месец значимо намалява нивото на КАФ с 30% в сравнение с изходното ниво и го задържа 28% под изходното ниво на 36-ти месец. P1NP е значимо намален с 61% под изходното ниво на 12-тия месец и се задържа на 52% под изходното ниво на 36-тия месец. b-CTx е значимо намален с 61% под изходното ниво на 12-тия месец и се задържа на 55% под изходното ниво на 36-тия месец. През целия период маркерите за костен обмен са в границите на пременопаузалните стойности в края на всяка година. Многократното приложение не води до последващо намаляване на маркерите за костен обмен.

Ефект върху ръста

По време на тригодишното изпитване за остеопороза, ръстът се измерва ежегодно посредством стадиометър. Групата със золедронова киселина показва приблизително 2,5 mm по-малко намаляване на ръста в сравнение с плацебо (95% ДИ: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Дни на нетрудоспособност

Золедроновата киселина значимо намалява средния брой дни на ограничена активност и дните с режим на легло поради болки в гърба със съответно 17,9 и 11,3 дни в сравнение с плацебо и

значимо намалява средния брой дни на ограничена активност или режим на легло поради фрактури със съответно 2,9 и 0,5 дни в сравнение с плацебо (всички $p < 0,01$).

Клинична ефикасност при лечение на остеопороза на пациенти с повишен риск от фрактури, след претърпяна наскоро фрактура на бедрената кост (RFT)

Честотата на клиничните фрактури, в това число вертебрални, невертебрални и фрактури на бедрената кост е изследвана при 2 127 мъже и жени на възраст 50-95 години (средна възраст 74,5 години), които наскоро (в рамките на 90 дни) са претърпели фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма и които са проследявани средно за 2 години след прилагане на проучвания медикамент. Приблизително 42% от пациентите имат Т-скор за КМП на шийката на бедрената кост под -2,5 и приблизително 45% от пациентите имат Т-скор за КМП на шийката на бедрената кост над -2,5. Золедроновата киселина се прилага веднъж годишно, докато поне 211 пациента от изследваната популация не потвърдят наличието на клинични фрактури. Нивата на витамин D не са измервани рутинно, но болшинството от пациентите са получили натоварваща доза витамин D (50 000 - 125 000 IU перорално или интрамускулно) 2 седмици преди инфузията. Всички участници са суплементирани ежедневно с 1 000 – 1 500 mg елементарен калций плюс 800 – 1 200 IU витамин D. Деветдесет и пет процента от пациентите са получили своята инфузия две или повече седмици след остеосинтезата, средно времето на прилагане на инфузията е приблизително шест седмици след остеосинтезата. Първичната променлива за ефикасност е честотата на клиничните фрактури по време на клиничното изпитване.

Ефект върху всички клинични фрактури

Променливите за честотата на основни клинични фрактури са представени в Таблица 4.

Таблица 4 Сравнение на променливите на честотата на основни клинични фрактури при различни лечения

Резултат	Золедренова киселина (N=1,065) честота на събитието (%)	Плацебо (N=1,062) честота на събитието (%)	Абсолютно понижаване на честотата на фрактури % (ДИ)	Понижаване на относителния риск при поява на фрактури % (ДИ)
Всяка клинична фрактура (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Клинична вертебрална фрактура (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Невертебрална фрактура (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*стойност на $p < 0,05$, **стойност на $p < 0,01$ (1) С изключение на фрактури на пръстите на ръката, на крака и лицето (2) Включително клинични фрактури на гръдния кош и клинични фрактури на лумбалните прешлени				

Дизайнът на изпитването не позволява измерването на статистически значими различия в честотата на фрактурите на бедрената кост, но се наблюдава тенденция към намаляване на честотата на нововъзникнали бедрени фрактури.

Общата смъртност е 10% (101 пациенти) в групата на лечение със золедренова киселина спрямо 13% (141 пациенти) в групата на плацебо. Това съответства на 28% редукция на общата смъртност ($p=0,01$).

Честотата на случаите със забавено зарастване на фрактурите е сравнима между золедренова киселина (34 [3,2%]) и плацебо (29 [2,7%]).

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

В изпитването HORIZON-RFT лечението със золедренова киселина значимо повишава КМП в областта на цялата бедрената кост и в областта на бедрената шийка в сравнение с лечението с плацебо във всички времеви точки. Лечението със золедренова киселина води до повишаване с 5,4% на КМП в цялата бедрена кост и с 4,3% в областта на шийката на бедрената кост за период от 24 месеца в сравнение с плацебо.

Клинична ефикасност при мъже

В изпитването HORIZON-RFT са рандомизирани 508 мъже, като при 185 пациента е направена оценка на КМП на 24-тия месец. Резултатите на 24-тия месец показват значимо повишаване с 3,6% на КМП в цялата бедрена кост, което е подобно на наблюдаваните в хода на изпитването HORIZON-PFT клинични ефекти при жени след менопауза. Изпитването няма възможност да покаже понижение в честотата на клиничните фрактури при мъже, честотата на клиничните фрактури е 7,5% в групата на лечение със золедренова киселина спрямо 8,7% в групата на лечение с плацебо.

В друго изпитване при мъже (изпитването CZOL446M2308) ежегодната инфузия на золедренова киселина е сравнима с ежеседмичното приложение на алендронат по отношение промяна в процента на КМП на лумбалните прешлени на 24 –тия месец спрямо изходните стойности.

Клинична ефикасност при остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия

Ефикасността и безопасността на золедренова киселина при лечение и превенция на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, стратифицирано, активно контролирано изпитване при 833 мъже и жени на възраст 18-85 години (средна възраст за мъжете 56,4 години; за жените 53,5 години), лекувани с > 7,5 mg/ден перорален преднизон (или еквивалент). Пациентите са стратифицирани въз основа на продължителността на глюкокортикоидното лечение преди рандомизацията (≤ 3 месеца спрямо > 3 месеца). Продължителността на изпитването е една година. Пациентите са рандомизирани да получат или еднократна инфузия със золедренова киселина 5 mg, или перорален ризедронат 5 mg веднъж дневно в продължение на една година. Всички пациенти получават ежедневно добавки с 1 000 mg елементарен калций плюс 400 до 1 000 IU витамин D. Доказана е не по-малка ефикасност от тази на ризедронат по отношение на процентната промяна в костната минерална плътност (КМП) в областта на лумбалните прешлени на 12-ия месец спрямо изходната, както в групата на терапия така и в тази за превенция. Болшинството от пациентите продължават да приемат глюкокортикоиди през годината, докато трае изпитването.

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

Повишаването на КМП в областта на лумбалните прешлени и в областта на шийката на бедрената кост на 12-ия месец е сигнификантно по-високо в групата, лекувана със золедренова киселина в сравнение с групата на ризедронат (всички $p < 0,03$). В подгрупата, приемаща глюкокортикоиди над 3 месеца преди рандомизацията, золедреновата киселина повишава КМП в областта на лумбалните прешлени с 4,06% спрямо 2,71% за ризедронат (средна разлика: 1,36%; $p < 0,001$). В подгрупата, приемаща глюкокортикоиди 3 месеца или по-малко преди рандомизацията, золедреновата киселина повишава КМП в областта на лумбалните прешлени с 2,60% спрямо 0,64% за ризедронат (средна разлика: 1,96%; $p < 0,001$). Изпитването не успява да покаже редукция на клиничните фрактури в сравнение с ризедронат. Честотата на фрактурите е 8 за пациентите, лекувани със золедренова киселина спрямо 7 за пациентите, лекувани с ризедронат ($p = 0,8055$).

Клинична ефикасност при лечение на болест на Paget

Золедреновата киселина е изпитвана 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 изпитването 2,6-3,0 пъти над горната граница на нормата за съответната възрастова група), потвърдени рентгенологично.

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

В обобщените 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 изпитване, 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 изпитване за наблюдение, след средна продължителност на наблюдението от 3,8 години от времето на прилагане, 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 прилагане на първоначалната доза, е по-дълго 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.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния продукт, съдържащ золедронова киселина във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Paget, остеопороза при жени след менопауза с повишен риск от фрактури, остеопороза при мъже с повишен риск от фрактури и профилактика на клинично проявени фрактури след фрактура на шийката на бедрената кост при мъже и жени (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 золедронова киселина при 64 пациента представят следните фармакокинетични данни, за които е установено, че са дозо-независими.

Разпределение

След започване на инфузията на золедронова 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.

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 активното вещество в плазмата след многократни дози прилагани 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.

Золедреновата киселина не се метаболизира и се екскретира непроменена чрез бъбрека. В първите 24 часа, $39 \pm 16\%$ от приложената доза се установява в урината, а останалото количество предимно е 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 золедреновата киселина се задържа в костите за много дълго време. От костната тъкан золедреновата киселина се отделя много бавно обратно в системното кръвообращение и се елиминира чрез бъбрека. 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. Вариациите на плазмения клирънс на золедреновата киселина в рамките на отделното лице и между отделните лица са съответно 36% и 34%. Удължаването на времето за инфузия от 5 до 15 минути води до 30% намаляване на концентрацията на золедренова киселина в края на инфузията, но не оказва ефект по отношение на зоната под кривата на плазмената концентрация спрямо времето.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Не са извършвани изпитвания за взаимодействията на золедреновата киселина с други лекарствени продукти. Тъй като при хора золедреновата киселина не се метаболизира и е установено, че има малък или няма капацитет като директно въздействащ и/или необратим зависещ от метаболизма инхибитор на P450 ензимите, няма вероятност золедреновата киселина да намали метаболитния клирънс на вещества метаболизирани чрез цитохром P450 ензимните системи. Золедреновата 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 лекарства са малко вероятни.

Специални популации (вж. точка 4.2)

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на золедреновата киселина е корелирал с креатининовия клирънс в изпитване при 64 пациенти - бъбречният клирънс е представлявал $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е бил средно 84 ± 29 ml/min (от 22 до 143 ml/min). 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 лекарството при многократно приложение независимо от бъбречната функция показва, че не е необходимо коригиране на дозата на золедреновата киселина при леко ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) и умерено-тежко бъбречно увреждане с креатининов клирънс до 35 ml/min. Употребата на Золедренова киселина Teva Generics 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. В изпитвания с инфузия на единична доза при кучета, приложението на 1,0 mg/kg (6 пъти над препоръчаната терапевтична експозиция при хора на базата на AUC) за 15 минути, е било добре поносимо, без изява на бъбречни нежелани ефекти.

Субхронична и хронична токсичност

В изпитванията 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 (кумулативна доза съответстваща на 7 пъти над терапевтичната експозиция при хора) са били добре понесени при кучета. В изпитванията с интравенозен болус дозите, които са понасяни добре намаляват с увеличаване продължителността на изпитването: 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 данни. Най-често срещаната находка в изпитванията с повтарящи се дози се състои в завишена първична спонгиоза в метафизите на дългите кости при растящи животни при почти всички дози, данни които отразяват антирезорбтивната фармакологична активност на основното вещество.

Репродуктивна токсичност

Изпитвания за тератогенност са проведени при два животински вида, и в двата случая при подкожно приложение. Тератогенност се наблюдава при плъхове в дози $\geq 0,2$ mg/kg и се изяснява 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 карциногенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 100 ml флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

18 месеца

Химична и физична стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 2-8°C и 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обичайно не трябва да надхвърлят 24 часа и при 2°C - 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

За условията на съхранение на лекарствения продукт след първо отваряне, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Многослоен полиолефин/стирен-етилен-бутиленов сак (SEB) със SFC инфузионен порт от полипропилен, затворен с гумена запушалка и отчупващо се капаче.

Всеки сак съдържа 100 ml разтвор.

Золедронова киселина Teva Generics се доставя в групови опаковки, съдържащи 5 или 10 сака.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Трябва да се използва само бистър разтвор без видими частици или промяна в цвета.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/912/004

EU/1/14/912/005

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

01/04/2014

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**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. 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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

TEVA Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.,
Gödöllő 2100
Унгария

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

Към момента на издаване на разрешението за употреба не се изисква подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт. Притежателят на разрешението за употреба, обаче, трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт, ако продуктът е включен в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

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

• План за управление на риска (ПУР)

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 съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че обучителната програма, въведена във връзка с одобрените показания за лечение на остеопороза при жени след менопауза и при мъже с повишен риск от фрактури, включително тези, претърпели наскоро фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма и лечение на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия при жени след менопауза и мъже с повишен риск от фрактури, е обновена. Обучителната програма съдържа следното:

- Материал за обучение на лекаря
- Пакет за информация на пациента

Материалът за обучение на лекаря трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Кратка характеристика на продукта
- Напомняща карта със следната основна информация:
 - Необходимост от изчисляване на серумния креатинин, на базата на телесното тегло, като се използва формулата на Cockcroft-Gault всеки път преди лечение с Золедронова киселина Teva Generics
 - Противопоказание при пациенти с креатининов клирънс $< 35 \text{ ml/min}$
 - Противопоказание при бременни и кърмещи жени поради потенциал за тератогенност
 - Необходимост от адекватно хидратиране на пациента, особено на тези в старческа възраст и тези, приемащи диуретична терапия
 - Необходимост, вливането на Золедронова киселина Teva Generics да става бавно, за не по-малко от 15 минути
 - Приложение веднъж годишно
 - Препоръчва се адекватен прием на калций и витамин D във връзка с приложението на золедронова киселина
 - Необходимост от подходяща физическа активност, забрана за тютюнопушене и здравословна диета
- Пакет за информация на пациента

Трябва да се предостави пакет за информация на пациента, който да съдържа следните ключови елементи:

- Листовка за пациента
- Противопоказание при пациенти с тежки бъбречни проблеми
- Противопоказание при бременни и кърмещи жени
- Необходимост от достатъчна добавка на калций и витамин D, подходяща физическа активност, забрана за тютюнопушене и здравословна диета
- Основни признаци и симптоми на сериозни нежелани реакции
- Кога да се търси помощ от медицински специалист

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (без blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор в бутилки
золедронова киселина

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

Всяка бутилка съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 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

Инфузионен разтвор

1 бутилка от 100 ml

Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

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

Интравенозно приложение

Само за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

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 НЕИЗПОЛЗВАНА 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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (с blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор в бутилки
золедронова киселина

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

Една бутилка съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 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

Инфузионен разтвор

групова опаковка: 5 бутилки x 100 ml

групова опаковка: 10 бутилки x 100 ml

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

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

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 НЕИЗПОЛЗВАНА 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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА КУТИЯ (с blue box)****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Золедронова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор в бутилки
золедронова киселина

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

Една бутилка съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 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

Инфузионен разтвор
1 бутилка от 100 ml

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

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

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 НЕИЗПОЛЗВАНА 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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор
Золедронова киселина

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

Една бутилка съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 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

Инфузионен разтвор
100 ml

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

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА 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 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/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**САК****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Золедронова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор
Золедронова киселина

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

Всеки сак съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 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

Инфузионен разтвор
100 ml

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

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА 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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОБВИВКА (без blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор
Золедронова киселина

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

Един сак съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 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

Инфузионен разтвор

1 сак от 100 ml

Компонент на групово опаковка, не може да се продава отделно.

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

Интравенозно приложение

Само за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява под 30°C.

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/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (с blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор
золедронова киселина

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

Една бутилка съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 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

Инфузионен разтвор
групова опаковка: 5 сака x 100 ml
групова опаковка: 10 сака x 100 ml

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

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА 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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Золедронова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор в бутилки 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 лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

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

Золедронова киселина Teva Generics съдържа активното вещество золедронова киселина. Принадлежи към група лекарства, наречени бифосфонати и се използва за лечение на жени след менопауза и възрастни мъже с остеопороза или на остеопороза, причинена от лечение с кортикостероиди, както и за лечение на болест на Paget при възрастни.

Остеопороза

Остеопорозата е заболяване, което включва изтъняване и намаляване здравината на костите и се среща често при жени след менопаузата, но може да се развие и при мъже. По време на менопаузата яйчниците престават да произвеждат женския хормон естроген, който помага на костите да бъдат здрави. След менопаузата настъпва загуба на костно вещество, костите губят от здравината си и се чупят по-лесно. Остеопороза може да възникне също така при мъже и жени вследствие на продължителната употреба на кортикостероиди, които могат да засегнат здравината на костите. Много от пациентите с остеопороза нямат симптоми, но въпреки това, те все пак са изложени на риск от счупване на костите, тъй като остеопорозата е отслабила тяхната здравина. Намаляването на нивата на циркулиращите полови хормони, предимно естрогени, получени вследствие преобразуване на андрогени, има значение за по-постепенната загуба на костна плътност, която се наблюдава при мъжете. Както при мъжете, така и при жените Золедронова киселина Teva Generics усилва здравината на костите и по-този начин намалява вероятността от счупване. Золедронова киселина Teva Generics се използва също така при пациенти, които наскоро са имали счупване на шийката на бедрената кост вследствие на минимална травма, като например падане, и следователно са изложени на риск и от по-нататъшни костни счупвания.

Болест на Paget

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 Teva Generics действа 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 Teva Generics

Спазвайте внимателно всички указания на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Teva Generics.

Не трябва да Ви бъде прилагана Золедронова киселина Teva Generics:

- ако сте алергични към золедронова киселина, други бифосфонати 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 Teva Generics:

- ако сте провеждали лечение с други продукти, съдържащи бифосфонати, тъй като комбинираните ефекти на тези лекарства, приемани едновременно със Золедронова киселина Teva Generics не са известни Това включва напр. Zometa или Aclasta (лекарства, които също съдържат золедронова киселина и се използват за лечение на същото заболяване или остеопороза и други неракови заболявания на костта).
- 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 парашитовидни жлези от шията Ви.
- ако са премахнати части от червата Ви.

Преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Teva Generics информирайте Вашия лекар, ако имате (или сте имали) болка, подуване или изтръпване на венците, челюстта или и двете, ако чувствате челюстта си натежала или сте изгубили зъб. Преди да проведете стоматологично лечение или стоматологична операция, информирайте Вашия зъболекар, че провеждате лечение с Золедронова киселина Teva Generics.

Проследяване

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

Деца и юноши

Золедронова киселина Teva Generics не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години. Приложението на Золедронова киселина Teva Generics при деца и юноши не е проучвано.

Други лекарства и Золедронова киселина Teva Generics

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

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

Бременност и кърмене

Не трябва да Ви бъде прилагана Золедренова киселина Teva Generics, 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

Золедренова киселина Teva Generics не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако се почувствате замаяни, докато Ви се прилага Золедренова киселина Teva Generics, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

3. Как се прилага Золедренова киселина Teva Generics

Спазвайте внимателно указанията на Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Остеопороза

Обичайната доза е 5 mg, приложени от Вашия лекар или медицинска сестра като инфузия във вената веднъж годишно. Инфузията ще отнеме поне 15 минути.

В случай, че наскоро сте претърпели счупване на бедрената кост се препоръчва прилагането на Золедренова киселина Teva Generics да стане две или повече седмици след остеосинтезата.

Важно е да приемате добавки с калций и витамин D (например таблетки), както е назначено от Вашия лекар.

При лечение на остеопороза Золедренова киселина Teva Generics действа в продължение на една година. Вашият лекар ще Ви уведоми, кога да дойдете отново, за да Ви се направи следващата доза.

Болест на Paget

Обичайната доза е 5 mg, приложена от Вашия лекар или медицинска сестра като една първоначална инфузия във вената. Инфузията продължава поне 15 минути. Золедренова киселина Teva Generics 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 Золедренова киселина Teva Generics. 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.

Золедренова киселина Teva Generics с храна и напитки

Уверете се, че сте изпили достатъчно течности (поне една или две чаши) преди и след лечението със Золедренова киселина Teva Generics, 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 Золедренова киселина Teva Generics. Това е особено важно за пациентите, които приемат диуретици (“обезводняващи таблетки”) и при пациентите в старческа възраст.

Ако сте пропуснали една доза Золедренова киселина Teva Generics

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 Золедронова киселина Teva Generics

Ако обмисляте да преустановите лечението със Золедронова киселина Teva Generics, 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 Золедронова киселина Teva Generics.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

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 Золедронова киселина Teva Generics. 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 с последващите дози Золедронова киселина Teva Generics.

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 Золедронова киселина Teva Generics за лечение на остеопороза след менопауза. Понастоящем не е ясно дали Золедронова киселина Teva Generics причинява такива нарушения на сърдечния ритъм, но Вие трябва да информирате Вашия лекар, ако имате подобни симптоми, след като Ви е била приложена Золедронова киселина Teva Generics.

Могат да възникнат оток и/или болка на мястото на инфузията.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Кожни реакции като зачервяване.

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

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

Болка в областта на устата, зъбите и челюстта, отичане или разязвявания в устата, изтръпване или усещане за тежест в челюстта или разклащане на зъб. Това може да са признаци на костно увреждане на челюстта (остеонекроза). Информирайте незабавно Вашият зъболекар, ако получите подобни симптоми.

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 прилагането на всяка доза Золедронова киселина Teva Generics. Важно е да изпивате поне 2 чаши течност (като например вода), в рамките на няколко часа преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Teva Generics, съгласно указанията на Вашия медицински специалист.

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

Золедронова киселина Teva Generics може 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, грипоподобни симптоми (напр. умора, студени тръпки, ставни и мускулни болки), студени тръпки, чувство на умора и загуба на интерес, слабост, болка, общо неразположение.

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, усещане за виене на свят, повишаване на кръвното налягане, зачервяване, кашлица, задух, разстроен стомах, коремна болка, запек, сухота в устата, 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.

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

Тежки алергични реакции, включващи замаяност и затруднено дишане, оток предимно в областта на лицето и гърлото, понижено кръвно налягане, дехидратация вследствие на възникнали след прилагане 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 Teva Generics

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

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след “Годен до:”.
- Неотворената бутилка не изисква специални условия на съхранение.
- След отваряне на бутилката, химичната и физична стабилност на готовия разтвор е доказана за 24 часа при температура 2 до 8°C и 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, 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 при 2 до 8°C. Оставете охладения разтвор да достигне стайна температура, преди да бъде приложен.

- Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна на 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 Generics

- Активното вещество е золедронова киселина. Една бутилка съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат). Един милилитър разтвор съдържа 0,05 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Един милилитър разтвор съдържа 0,05 mg золедронова киселина (като монохидрат).
- Другите съставки са манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

Как изглежда Золедронова киселина Teva Generics и какво съдържа опаковката

Золедронова киселина Teva Generics е бистър и безцветен инфузионен разтвор. Предлага се в прозрачни пластмасови бутилки. Всяка бутилка съдържа 100 ml разтвор. Доставка се в опаковки от 1, 5 и 10 бутилки. Опаковките от 5 и 10 бутилки са налични само като групови опаковки, съдържащи 5 или 10 опаковки, всяка съдържаща 1 бутилка.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Нидерландия

Производител

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Унгария

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

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.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Malta

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

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

Как да пригответе и приложите Золедренова киселина Teva Generics

- Золедренова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор е готов за употреба.

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 видими частици и промяна в цвета. Золедренова киселина Teva Generics не трябва да се смесва или прилага интравенозно с други лекарствени продукти и трябва да се прилага през отделна обезвъздушена инфузионна линия при постоянна скорост на инфузията. Продължителността на инфузията не трябва да бъде по-малка от 15 минути. Не трябва да се допуска Золедренова киселина Teva Generics да попада в контакт с калций-съдържащи разтвори. При съхранение в хладилник, оставете охладения разтвор да достигне стайна температура преди приложение. 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 съхранявате Золедренова киселина Teva Generics

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след "Годен до:".
- Неотворената бутилка не изисква особени условия за съхранение.
- След отваряне на бутилката, лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно, за да се избегне микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на ползвателя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа и при 2°C-8°C. Оставете охладения разтвор да достигне стайна температура, преди приложение.

Листовка: информация за потребителя

Золедронова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор в сакове 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 лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

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

Золедронова киселина Teva Generics съдържа активното вещество золедронова киселина. Принадлежи към група лекарства, наречени бифосфонати и се използва за лечение на жени след менопауза и възрастни мъже с остеопороза или на остеопороза, причинена от лечение с кортикостероиди, както и за лечение на болест на Paget при възрастни.

Остеопороза

Остеопорозата е заболяване, което включва изтъняване и намаляване здравината на костите и се среща често при жени след менопаузата, но може да се развие и при мъже. По време на менопаузата яйчниците престават да произвеждат женския хормон естроген, който помага на костите да бъдат здрави. След менопаузата настъпва загуба на костно вещество, костите губят от здравината си и се чупят по-лесно. Остеопороза може да възникне също така при мъже и жени вследствие на продължителната употреба на кортикостероиди, които могат да засегнат здравината на костите. Много от пациентите с остеопороза нямат симптоми, но въпреки това, те все пак са изложени на риск от счупване на костите, тъй като остеопорозата е отслабила тяхната здравина. Намаляването на нивата на циркулиращите полови хормони, предимно естрогени, получени вследствие преобразуване на андрогени, има значение за по-постепенната загуба на костна плътност, която се наблюдава при мъжете. Както при мъжете, така и при жените Золедронова киселина Teva Generics усилва здравината на костите и по-този начин намалява вероятността от счупване. Золедронова киселина Teva Generics се използва също така при пациенти, които наскоро са имали счупване на шийката на бедрената кост вследствие на минимална травма, като например падане, и следователно са изложени на риск и от по-нататъшни костни счупвания.

Болест на Paget

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 Teva Generics действа 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 Teva Generics

Спазвайте внимателно всички указания на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Teva Generics.

Не трябва да Ви бъде прилагана Золедронова киселина Teva Generics:

- ако сте алергични към золедронова киселина, други бифосфонати 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 Teva Generics:

- ако сте провеждали лечение с други продукти, съдържащи бифосфонати, тъй като комбинираните ефекти на тези лекарства, приемани едновременно със Золедронова киселина Teva Generics не са известни Това включва напр. Zometa или Aclasta (лекарства, които също съдържат золедронова киселина и се използват за лечение на същото заболяване или остеопороза и други неракови заболявания на костта).
- 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 парашитовидни жлези от шията Ви.
- ако са премахнати части от червата Ви.

Преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Teva Generics информирайте Вашия лекар, ако имате (или сте имали) болка, подуване или изтръпване на венците, челюстта или и двете, ако чувствате челюстта си натежала или сте изгубили зъб. Преди да проведете стоматологично лечение или стоматологична операция, информирайте Вашия зъболекар, че провеждате лечение с Золедронова киселина Teva Generics.

Проследяване

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

Деца и юноши

Золедронова киселина Teva Generics не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години. Приложението на Золедронова киселина Teva Generics при деца и юноши не е проучвано.

Други лекарства и Золедронова киселина Teva Generics

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

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

Бременност и кърмене

Не трябва да Ви бъде прилагана Золедронова киселина Teva Generics, 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

Золедронова киселина Teva Generics не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Ако се почувствате замаяни, докато Ви се прилага Золедронова киселина Teva Generics, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

3. Как се прилага Золедронова киселина Teva Generics

Спазвайте внимателно указанията на Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Остеопороза

Обичайната доза е 5 mg, приложени от Вашия лекар или медицинска сестра като инфузия във вената веднъж годишно. Инфузията ще отнеме поне 15 минути.

В случай, че наскоро сте претърпели счупване на бедрената кост се препоръчва прилагането на Золедронова киселина Teva Generics да стане две или повече седмици след остеосинтезата.

Важно е да приемате добавки с калций и витамин D (например таблетки), както е назначено от Вашия лекар.

При лечение на остеопороза Золедронова киселина Teva Generics действа в продължение на една година. Вашият лекар ще Ви уведоми, кога да дойдете отново, за да Ви се направи следващата доза.

Болест на Paget

Обичайната доза е 5 mg, приложена от Вашия лекар или медицинска сестра като една първоначална инфузия във вената. Инфузията продължава поне 15 минути. Золедронова киселина Teva Generics 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 Teva Generics. 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 Teva Generics с храна и напитки

Уверете се, че сте изпили достатъчно течности (поне една или две чаши) преди и след лечението със Золедронова киселина Teva Generics, 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 Teva Generics. Това е особено важно за пациентите, които приемат диуретици (“обезводняващи таблетки”) и при пациентите в старческа възраст.

Ако сте пропуснали една доза Золедронова киселина Teva Generics

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 Золедронова киселина Teva Generics

Ако обмисляте да преустановите лечението със Золедронова киселина Teva Generics, 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 Золедронова киселина Teva Generics.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

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 Золедронова киселина Teva Generics. 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 с последващите дози Золедронова киселина Teva Generics.

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 Золедронова киселина Teva Generics за лечение на остеопороза след менопауза. Понастоящем не е ясно дали Золедронова киселина Teva Generics причинява такива нарушения на сърдечния ритъм, но Вие трябва да информирате Вашия лекар, ако имате подобни симптоми, след като Ви е била приложена Золедронова киселина Teva Generics. Могат да възникнат оток и/или болка на мястото на инфузията.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Кожни реакции като зачервяване.

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

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

Болка в областта на устата, зъбите и челюстта, отичане или разязвявания в устата, изтръпване или усещане за тежест в челюстта или разклащане на зъб. Това може да са признаци на костно увреждане на челюстта (остеонекроза). Информирайте незабавно Вашият зъболекар, ако получите подобни симптоми.

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 прилагането на всяка доза Золедронова киселина Teva Generics. Важно е да изпивате поне 2 чаши течност (като например вода), в рамките на няколко часа преди да Ви бъде приложена Золедронова киселина Teva Generics, съгласно указанията на Вашия медицински специалист.

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

Золедронова киселина Teva Generics може 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, грипоподобни симптоми (напр. умора, студени тръпки, ставни и мускулни болки), студени тръпки, чувство на умора и загуба на интерес, слабост, болка, общо неразположение.

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, усещане за виене на свят, повишаване на кръвното налягане, зачервяване, кашлица, задух, разстроен стомах, коремна болка, запек, сухота в устата, 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.

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

Тежки алергични реакции, включващи замаяност и затруднено дишане, оток предимно в областта на лицето и гърлото, понижено кръвно налягане, дехидратация вследствие на възникнали след прилагане 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 Teva Generics

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

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след “Годен до:”.
- Неотворената бутилка не изисква специални условия на съхранение.
- След отваряне на бутилката, химичната и физична стабилност на готовия разтвор е доказана за 24 часа при температура 2 до 8°C и 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, 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 при 2 до 8°C. Оставете охладения разтвор да достигне стайна температура, преди да бъде приложен.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна на 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 Generics

- Активното вещество е золедронова киселина. Един сак съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат). Един милилитър разтвор съдържа 0,05 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Един милилитър разтвор съдържа 0,05 mg золедронова киселина (като монохидрат).
- Другите съставки са манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

Как изглежда Золедронова киселина Teva Generics и какво съдържа опаковката

Золедронова киселина Teva Generics е бистър и безцветен инфузионен разтвор. Предлага се в многослоен полиолефин/стирен-етилен-бутиленов сак (SEB) с обвивка от фолио. Всеки сак съдържа 100 ml разтвор. Доставя се в групови опаковки, съдържащи 5 или 10 сака.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Нидерландия

Производител

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Унгария

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

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.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S

Malta

Drugsales Ltd

Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Tel: +356 21 419 070/1/2

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

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

Как да пригответе и приложите Золедренова киселина Teva Generics в сакове

- Золедренова киселина Teva Generics 5 mg инфузионен разтвор в сакове е готов за директна употреба.

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 видими частици и промяна в цвета. Золедренова киселина Teva Generics не трябва да се смесва или прилага интравенозно с други лекарствени продукти и трябва да се прилага през отделна обезвъздушена инфузионна линия при постоянна скорост на инфузията. Продължителността на инфузията не трябва да бъде по-малка от 15 минути. Не трябва да се допуска Золедренова киселина Teva Generics да попада в контакт с калций-съдържащи разтвори. При съхранение в хладилник, оставете охладения разтвор да достигне стайна температура преди приложение. 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 съхранявате Золедренова киселина Teva Generics

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след "Годен до:".
- Да се съхранява под 30°C.
- Химична и физична стабилност на готовият разтвор е доказана за 24 часа при 2 до 8°C и 25°C. От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да бъде използван веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на ползвателя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа и при 2°C до 8°C.