

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Pharma 5 mg инфузионен разтвор в бутилки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка със 100 ml разтвор 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, претърпяли 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 Teva Pharma пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани. Това е от особено значение при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и при такива, които получават диуретична терапия.

Препоръчва се да има достатъчен прием на калций и витамин D при прилагане на Золедронова киселина Teva Pharma.

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 Teva Pharma, 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 приложението на Золедронова киселина Teva Pharma при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години употреба.

При пациенти със скорошна, получена вследствие на минимална травма фрактура на бедрената кост, се препоръчва прилагането на инфузията на золедронова 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 интравенускулно въвеждане на 50 000 - 125 000 IU натоварваща доза витамин D преди прилагане на първата инфузия золедронова киселина.

Болест на Paget

При лечение на болест на Paget, Золедронова киселина Teva Pharma трябва да бъде предписван само от лекари с опит в лечението на болестта на Paget. Препоръчваната доза е еднократна интравенозна инфузия на 5 mg Золедронова киселина Teva Pharma. 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 Золедронова киселина Teva Pharma (вж. точка 4.4).

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

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Золедронова киселина Teva Pharma 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).

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 золедронова киселина при деца и юноши под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Золедронова киселина Teva Pharma се прилага през инфузионна линия с вентил бавно, при постоянна скорост на инфузията. Времетраенето на инфузията не трябва да бъде по-кратко от 15 минути. За информация, свързана с инфузията на Золедронова киселина Teva Pharma, вижте точка 6.6.

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

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 $< 35 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.4).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

Употребата на Золедронова киселина Teva Pharma при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 35 \text{ ml/min}$) е противопоказана, поради повишен 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 за 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 Teva Pharma.
- 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 Pharma 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 Pharma.
- Еднократната доза на Золедронова киселина Teva Pharma 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 с Золедронова киселина Teva Pharma, 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 Teva Pharma (вж. точка 4.8).

При прилагане на Золедронова киселина Teva Pharma 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma.

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

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

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

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

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

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

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

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

Остеонекроза на външния слухов проход

При лечение с бисфосфонати се съобщава за остеонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на

външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бисфосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

Атипични фрактури на фемура

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

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

Общи

Честотата на нежеланите реакции, настъпващи през първите три дни след прилагането на Золедронова киселина Teva Pharma, може да се намали, ако е необходимо, Има други продукти, които съдържат като активно вещество золедронова киселина за лечение на онкологични заболявания. Пациенти, които се лекуват със Золедронова киселина Teva Pharma, не трябва да бъдат лекувани едновременно с такива продукти или с други бифосфонати, тъй като комбинираните ефекти на тези вещества не са известни.

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

Золедронова киселина Teva Pharma съдържа същото активно вещество като Zometa (золедронова киселина), използвана в онкологията и пациент, лекуван със Zometa, не трябва да бъде лекуван със Золедронова киселина Teva Pharma.

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. Золедронова киселина не се метаболизира системно и при хора не повлиява цитохром P450 ензимите *in vitro* (вж. точка 5.2). Золедронова 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.

Золедронова киселина се елиминира чрез бъбречна екскреция. Необходима е предпазливост, при едновременно приложение на Золедронова киселина Teva Pharma с лекарствени продукти, които значимо могат да повлияят бъбречната функция (напр. аминогликозиди или диуретици, които биха могли да предизвикат дехидратация) (вж. точка 4.4).

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Золедронова киселина Teva Pharma не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Бременност

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

Кърмене

Золедронова киселина Teva Pharma е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали золедронова киселина се екскретира в човешката кърма.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежеланите реакции, като например замаяност, могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият дял пациенти, които са имали нежелани реакции след прилагане на дозата са 44,7%, 16,7% и 10,2% - съответно след първото, второто и третото вливане. Честотата на отделните нежелани реакции след първото вливане е: пирексия (17,1%), миалгия (7,8%), грипоподобно заболяване (6,7%), артралгия (4,8%) и главоболие (5,1%). Честотата на реакциите отчетливо намаляла с всяка следваща ежегодна доза золедронова киселина. Повечето от реакциите възникват в рамките на първите три дни след прилагането на золедронова киселина. Повечето от реакциите са леки до умерени и отзвучават в рамките на три дни след настъпване на събитието. В проучване с по-малък брой участници, при които е била направена профилактика, 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).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA – по системо-органи класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни). 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 бронхообструкция, уртикария и ангиоедем и много редки случаи на анафилактична реакция/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Хипокалциемия* 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 парофталмия
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> <i>Нечести</i>	Гадене, повръщане, диария 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> <i>Нечести</i> <i>Редки</i> <i>Много редки</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Миалгия, артралгия, болка в костите, болка в гърба, болка в крайниците 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 Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост† (нежелана лекарствена реакция при клас бифосфонати) Остеонекроза на външния слухов проход† (нежелана реакция на класа бисфосфонати). Остеонекроза на челюстта (вж. точки 4.4 и 4.8 “Ефекти на лекарствения клас”)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Нечести</i>	Повишени нива на креатинин 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>	Пирексия
	<i>Чести</i>	Грипоподобно заболяване, втрисане, умора, астения, болка, прималване, 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

Предсърдно мъждене

В изпитването HORIZON – Основно изпитване по отношение на фрактури (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 сериозните 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, не е известен. В изпитванията за остеопороза (PFT, HORIZON – Изпитване при рецидивиращи фрактури (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.

Ефекти на лекарствения клас:

Бъбречно увреждане

Золедренова 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 золедренова 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 золедренова 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 золедренова киселина спрямо 0,8% от 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 золедренова киселина. Не са наблюдавани симптоматични случаи на хипокалциемия.

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

По лабораторни данни преходно асимптоматично понижение на нивата на калций под долната граница на нормата (под 2,10 mmol/l) са възникнали при 2,3% от пациентите лекувани със золедренова киселина в хода на едно голямо клинично изпитване, в сравнение с 21% от пациентите лекувани със золедренова 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 золедренова киселина (вж. точка 4.2).

Местни реакции

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

Остеонекроза на челюстта

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

Атипични фрактури на феморалната кост

През периода след пускане на пазара са докладвани 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, водещо 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-съдържащи 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 золедронова киселина в остеокластите е ензимът фарнезил-пирофосфат синтаза. Дългата продължителност на действие на золедронова киселина може да се обясни с високия афинитет на 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 предменструалните 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

Золедронова 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	Золедрон ова 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

Золедронова 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 била 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	Золедро- нова 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)

Золедронова киселина значимо е 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 золедренова киселина (N=82) или плацебо (N=70). Хистоморфометричния анализ показва намаляване с 63% на костния обмен. При пациентките лекувани със золедренова киселина не се установява остеомаляция, костномозъчна фиброза или деформация на костите. Маркиран тетрациклин е открит при всички с изключение на една от 82 биопсии взети от пациенти на лечение със золедренова киселина. Микрокомпютърния томографски (μСТ) анализ показва увеличен обем на трабекуларната кост и запазване на архитектурата на трабекуларната кост при пациенти лекувани със золедренова 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 золедренова 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 тригодишното проучване на остеопороза, ръстът се измерва ежегодно посредством стадиометър. Групата със золедренова киселина е 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

Золедренова 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 проучваното лечение. 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. Золедренова 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	Золедронова 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 золедронова 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 золедронова киселина (34 [3,2%]) и плацебо (29 [2,7%]).

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

В изпитването HORIZON-RFT лечението със золедронова 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 золедронова 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 проучването HORIZON-RFT са рандомизирани 508 мъже, като при 185 пациенти е направена оценка на КМП на 24-тия месец. На 24 –тия месец, при пациенти лекувани със золедронова киселина е наблюдавано значимо повишаване с 3,6% на КМП в цялата бедрена кост, подобно на наблюдаваните в хода на проучването HORIZON-PFT клинични ефекти при жени след менопауза. Проучването няма възможност да покаже понижение в честотата на клиничните фрактури при мъже; честотата на клиничните фрактури е 7,5% в групата на лечение със золедронова киселина спрямо 8,7% в групата на лечение с плацебо.

В друго проучване при мъже (проучването CZOL446M2308) ежегодната инфузия на золедронова киселина е сравнима с ежеседмично 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 проучване 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 с 5 mg золедренова киселина 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 проучването.

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

Повишението 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, золедренова 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, золедренова киселина повишава КМП в областта на лумбалните прешлени с 2,60% спрямо 0,64% за ризедронат (средна разлика: 1,96%; $p < 0,001$). Проучването 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

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

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

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

Пациентите, класифицирани като отговорили на лечението в края на 6-месечното основно проучване са избрани за включване в разширен период на проследяване. От 153 пациенти лекувани със золедренова киселина и 115 пациенти лекувани с ризедронат включени в разширеното проучване 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 золедренова 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-продължително при золедренова киселина (7,7 години) в сравнение с ризедронат (5,1 години).

Шест пациенти, при които е постигнат терапевтичен отговор 6 месеца след лечение със золедренова киселина и които са получили рецидив на заболяването през периода на разширеното наблюдение, са лекувани повторно със золедренова 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 золедренова 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 лекарствен продукт, съдържащ золедренова 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 золедренова киселина при 64 пациенти представят следните фармакокинетични данни, за които е установено, че са дозозависими.

Разпределение

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

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.

Золедренова 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, золедренова киселина се задържа в костите за много дълго време. От костната тъкан золедренова 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 золедренова 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 проучвания на взаимодействията на золедронова киселина с други лекарствени продукти. Тъй като при хора золедронова киселина не се метаболизира и е установено, че има малък или няма капацитет като директно 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 золедронова киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречният клирънс представлява $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е средно 84 ± 29 ml/min (от 22 до 143 ml/min) при проучваните 64 пациенти. 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 золедронова киселина при леко ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) и умерено-тежко бъбречно увреждане с креатининов клирънс до 35 ml/min. Употребата на Золедронова киселина Teva Pharma при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 35 ml/min) е противопоказана, поради повишен риск от бъбречна недостатъчност в тази популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Субхронична и хронична токсичност

В проучванията с интравенозни инфузии бъбречната поносимост на золедронова киселина е установена при плъхове след като са им приложени 0,6 mg/kg под формата на 15-минутни инфузии през 3-дневни интервали, общо шест пъти (за кумулативна доза, която отговаря на нива на AUC около 6 пъти над терапевтичната експозиция при хора), докато пет 15-минутни инфузии на 0,25 mg/kg приложени през 2-3-седмични интервали (кумулативна доза съответстваща на 7 пъти над терапевтичната експозиция при хора) са били добре понесени при кучета. В проучванията с интравенозен болус, дозите, които са понасяни добре намаляват с увеличаване продължителността на проучването: 0,2 и 0,02 mg/kg на ден се понасят добре за 4 седмици при плъхове и кучета съответно, но само 0,01 mg/kg телесно тегло и 0,005 mg/kg се понасят добре при плъхове и кучета съответно, когато са прилагани за 52 седмици.

Дългосрочно 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 интравенозно приложение. Не е известна клиничната значимост на тези данни. Най-често срещаната находка в проучванията с повтарящи се дози се състои в завишена първична спонгиоза в метафизите на дългите кости при растящи животни при почти всички дози, данни които отразяват антирезорбтивната фармакологична активност на основното вещество.

Репродуктивна токсичност

Тератологични проучвания са проведени при два вида, и двете при подкожно приложение. Тератогенност се наблюдава при плъхове в дози $\geq 0,2$ mg/kg и се изявява 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 телесно тегло в резултат на понижени нива на калций.

Мутагенност и карциногенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

18 месеца

След отваряне: Химичната и физична стабилност на готовия разтвор е доказана за 24 часа при 2 до 8°C и 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обичайно не трябва да е за повече от 24 часа и при 2°C до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
За условията на съхранение на лекарствения продукт след първо отваряне, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пластмасова бутилка от цикличен олефинов полимер (COP), с плътно прилепваща гумена запушалка от хлорбутилов/бутилов каучук и алуминиева обкатка с отчупващ се виолетов пластмасов диск.

Всяка бутилка съдържа 100 ml разтвор.

Золедронова киселина Teva Pharma се доставя в опаковки от 1 бутилка и групови опаковки от 5 (5 x 1) или 10 (10 x 1) бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

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

Ако е съхраняван в хладилник, оставете охладения разтвор да достигне стайна температура преди да бъде приложен.

При приготвяне на инфузията трябва да се спазват правилата на асептиката.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

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

Дата на първо разрешаване: 16 август 2012 г.

Дата на последно подновяване:

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 Pharma 5 mg инфузионен разтвор в сакове

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки сак 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, претърпяли 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 Teva Pharma пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани. Това е от особено значение при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и при такива, които получават диуретична терапия.

Препоръчва се да има достатъчен прием на калций и витамин D при прилагане на Золедронова киселина Teva Pharma.

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 Teva Pharma, приложена веднъж годишно.

Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преценява въз основа

на ползите и потенциалните рискове от приложението на Золедронова киселина Teva Pharma 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 золедронова 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 интравенусно въвеждане на 50 000 - 125 000 IU натоварваща доза витамин D преди прилагане на първата инфузия золедронова киселина.

Болест на Paget

При лечение на болест на Paget, Золедронова киселина Teva Pharma трябва да бъде предписвана само от лекари с опит в лечението на болестта на Paget. Препоръчваната доза е еднократна интравенозна инфузия на 5 mg Золедронова киселина Teva Pharma. 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 Teva Pharma (вж. точка 4.4).

Повторно лечение на болест на Paget: След първоначално лечение със золедронова киселина на болестта на Paget, при отговорилите пациенти се наблюдаван удължен период на ремисия. Повторното лечение се състои в прилагане на допълнителна интравенозна инфузия на 5 mg Золедронова киселина Teva Pharma 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 бъбречни увреждания

Золедронова киселина Teva Pharma 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 чернодробни увреждания

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

Старческа възраст (≥ 65 години)

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Золедронова киселина Teva Pharma се прилага през инфузионна линия с вентил бавно, при постоянна скорост на инфузията. Времетраенето на инфузията не трябва да бъде по-кратко от 15 минути. За информация, свързана с инфузията на Золедронова киселина Teva Pharma, вижте точка 6.6.

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

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 $< 35 \text{ ml/min}$ (вж. точка 4.4).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

Употребата на Золедронова киселина Teva Pharma при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 35 \text{ ml/min}$) е противопоказана, поради повишен 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 за 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 Teva Pharma.
- 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 Pharma 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 Pharma.
- Еднократната доза на Золедронова киселина Teva Pharma 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 с Золедронова киселина Teva Pharma, предшестваща хипокалциемия трябва да се лекува с достатъчен прием на калций и витамин Д (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 Teva Pharma (вж. точка 4.8).

При прилагане на Золедронова киселина Teva Pharma се препоръчва да има достатъчен прием на калций и витамин Д. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma.

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

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

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

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

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

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

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

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

Остеонекроза на външния слухов проход

При лечение с бисфосфонати се съобщава за остеонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на

външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бисфосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бисфосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти лекувани с бисфосфонати, 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 бисфосфонати 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 бисфосфонати 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.

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

Общи

Има други продукти, които съдържат като активно вещество золедренова киселина за лечение на онкологични заболявания. Пациенти, които се лекуват със Золедренова киселина Teva Pharma, не трябва да бъдат лекувани едновременно с такива продукти или с други бисфосфонати, тъй като комбинираният ефект на тези вещества не са известни.

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

Золедренова киселина Teva Pharma съдържа същото активно вещество като Zometa (золедренова киселина), използвана в онкологията и пациент, лекуван със Zometa, не трябва да бъде лекуван със Золедренова киселина Teva Pharma.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Золедренова киселина се елиминира чрез бъбречна екскреция. Необходима е предпазливост, при едновременно приложение на Золедренова киселина Teva Pharma с лекарствени продукти, които значимо могат да повлияят бъбречната функция (напр. аминогликозиди или диуретици, които биха могли да предизвикат дехидратация) (вж. точка 4.4).

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

Золедронова киселина Teva Pharma е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали золедронова киселина се екскретира в човешката кърма.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежеланите реакции, като например замаяност, могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият дял пациенти, които са имали нежелани реакции след прилагане на дозата са 44,7%, 16,7% и 10,2% - съответно след първото, второто и третото вливане. Честотата на отделните нежелани реакции след първото вливане е: пирексия (17,1%), миалгия (7,8%), грипоподобно заболяване (6,7%), артралгия (4,8%) и главоболие (5,1%). Честотата на реакциите отчетливо намаляла с всяка следваща ежегодна доза золедронова киселина. Повечето от реакциите възникват в рамките на първите три дни след прилагането на золедронова киселина. Повечето от реакциите са леки до умерени и отзвучават в рамките на три дни след настъпване на събитието. В проучване с по-малък брой участници, при които е била направена профилактика, 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).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA – по системо-органи класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

Инфекции и инфестации	Нечести	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 бронхообструкция, уртикария и ангиоедем и много редки случаи на анафилактична реакция/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Хипокалциемия* 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 пареофтальмия
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> <i>Нечести</i>	Гадене, повръщане, диария 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> <i>Нечести</i> <i>Редки</i> <i>Много редки</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Миалгия, артралгия, болка в костите, болка в гърба, болка в крайниците 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 Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост† (нежелана лекарствена реакция при клас бифосфонати) Остеонекроза на външния слухов проход† (нежелана реакция на класа бисфосфонати). Остеонекроза на челюстта (вж. точки 4.4 и 4.8 “Ефекти на лекарствения клас”)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Нечести</i>	Повишени нива на креатинин 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>	Пирексия
	<i>Чести</i>	Грипоподобно заболяване, 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>	Понижени 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

Предсърдно мъждене

В изпитването HORIZON – Основно изпитване по отношение на фрактури (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 сериозните 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, не е известен. В изпитванията за остеопороза (PFT, HORIZON – Изпитване при рецидивирани фрактури (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.

Ефекти на лекарствения клас:

Бъбречно увреждане

Золедренова 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 золедренова 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 золедренова 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 золедренова киселина спрямо 0,8% от 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 золедренова 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 понижаване на нивата на калций под долната граница на нормата (под 2,10 mmol/l) са възникнали при 2,3% от пациентите, лекувани със золедренова киселина в хода на едно голямо клинично изпитване, в сравнение с 21% от пациентите лекувани със золедренова 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 золедренова киселина (вж. точка 4.2).

Местни реакции

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

Остеонекроза на челюстта

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

Атипични фрактури на феморалната кост

През периода след пускане на пазара са докладвани 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, водещо 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-съдържащи 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 золедронова киселина в остеокластите е ензимът фарнезил-пирофосфат синтаза. Дългата продължителност на действие на золедронова киселина може да се обясни с високия афинитет на 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 предменструалните 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

Золедронова 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	Золедро- нова 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

Золедронова 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	Золедро- нова 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)

Золедронова 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 с изключение на една от 82 биопсии взети от пациенти на лечение със золедронова киселина. Микрокомпютърния 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-СТх) са 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. 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 тригодишното проучване на 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

Золедронова 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 проучваното лечение. 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. Золедронова 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 елементен 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	Золедронова 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 с золедронова 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 золедронова киселина (34 [3,2%]) и плацебо (29 [2,7%]).

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

В изпитването HORIZON-RFT лечението със золедронова 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 золедронова 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 проучването HORIZON-RFT са рандомизирани 508 мъже, като при 185 пациенти е направена оценка на КМП на 24-тия месец. На 24 –тия месец, при пациенти лекувани със золедронова киселина е наблюдавано значимо повишаване с 3,6% на КМП в цялата бедрена кост, подобно на наблюдаваните в хода на проучването HORIZON-PFT клинични ефекти при жени след менопауза. Проучването няма възможност да покаже понижение в честотата на клиничните фрактури при мъже; честотата на клиничните фрактури е 7,5% в групата на лечение със золедронова киселина спрямо 8,7% в групата на лечение с плацебо.

В друго проучване при мъже (проучването CZOL446M2308), ежегодната инфузия на золедронова киселина е сравнима с ежеседмично 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 проучване 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 с 5 mg золедренова киселина 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 проучването.

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

Повишението 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, золедренова 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, золедренова киселина повишава КМП в областта на лумбалните прешлени с 2,60% спрямо 0,64% за ризедронат (средна разлика: 1,96%; $p < 0,001$). Проучването 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

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

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

Пациентите класифицирани като отговорили на лечението в края на 6-месечното основно проучване са избрани за включване в разширен период на проследяване. От 153 пациенти лекувани със золедренова киселина и 1115 пациенти лекувани с ризедронат, включени в разширеното проучване 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 золедренова 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-продължително при золедренова киселина (7,7 години) в сравнение с ризедронат (5,1 години).

Шест пациенти, при които е постигнат терапевтичен отговор 6 месеца след лечение със золедренова киселина и които са получили рецидив на заболяването през периода на разширеното наблюдение, са лекувани повторно със золедренова 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 золедренова 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 лекарствен продукт, съдържащ золедренова 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 золедренова киселина при 64 пациенти представят следните фармакокинетични данни, за които е установено, че са дозо-независими.

Разпределение

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

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.

Золедренова 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, золедренова киселина се задържа в костите за много дълго време. От костната тъкан золедренова 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 золедренова 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 проучвания на взаимодействията на золедронова киселина с други лекарствени продукти. Тъй като при хора золедронова киселина не се метаболизира и е установено, че има малък или няма капацитет като директно 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 золедронова киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречният клирънс представлява $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е средно 84 ± 29 ml/min (от 22 до 143 ml/min) при проучваните 64 пациенти. 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 золедронова киселина при леко ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) и умерено-тежко бъбречно увреждане с креатининов клирънс до 35 ml/min. Употребата на Золедронова киселина Teva Pharma при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 35 ml/min) е противопоказана, поради повишен риск от бъбречна недостатъчност в тази популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Субхронична и хронична токсичност

В проучванията с интравенозни инфузии бъбречната поносимост на золедронова киселина е установена при плъхове след като са им приложени 0,6 mg/kg под формата на 15-минутни инфузии през 3-дневни интервали, общо шест пъти (за кумулативна доза, която отговаря на нива на AUC около 6 пъти над терапевтичната експозиция при хора), докато пет 15-минутни инфузии на 0,25 mg/kg приложени през 2-3-седмични интервали (кумулативна доза съответстваща на 7 пъти над терапевтичната експозиция при хора) са били добре понесени при кучета. В проучванията с интравенозен болус, дозите, които са понасяни добре намаляват с увеличаване продължителността на проучването: 0,2 и 0,02 mg/kg на ден се понасят добре за 4 седмици при плъхове и кучета съответно, но само 0,01 mg/kg и 0,005 mg/kg се понасят при плъхове и кучета съответно, когато са прилагани за 52 седмици.

Дългосрочно, 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 интравенозно приложение. Не е известна клиничната значимост на тези данни. Най-често срещаната находка в проучванията с повтарящи се дози се състои в завишена първична спонгиоза в метафизите на дългите кости при растящи животни при почти всички дози, данни които отразяват антирезорбтивната фармакологична активност на основното вещество.

Репродуктивна токсичност

Тератологични проучвания са проведени при два вида, и двете при подкожно приложение. Тератогенност се наблюдава при плъхове в дози $\geq 0,2$ mg/kg и се изявява 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 са 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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

18 месеца

След отваряне: Химичната и физична стабилност на готовия разтвор е доказана за 24 часа при 2 до 8°C и 25°C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да е за повече от 24 часа и при 2°C до 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 Pharma се доставя в групови опаковки от 5 (5 x 1) или 10 (10 x 1) сака.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

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

Ако е съхраняван в хладилник, оставете охладения разтвор да достигне стайна температура преди да бъде приложен.

При приготвяне на инфузията трябва да се спазват правилата на асептиката.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/772/003
EU/1/12/772/004

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

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

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. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
HU-2100 Godollo
Унгария

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

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 е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

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

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА 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).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да представи обучителна програма на всички медицински специалисти, които се очаква да предписват/използват Золедренова киселина Teva Pharma за лечението на остеопороза, преди пускането на пазара на продукта в държавите-членки на ЕИП. ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния

материал, заедно с план за комуникация с националните агенции по лекарствата в държавите-членки на ЕИП преди разпространението на обучителната програма. Обучителната програма съдържа следното:

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

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

- 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 Pharma
- Противопоказание при пациенти с креатининов клирънс $< 35 \text{ ml/min}$
- Противопоказание при бременни и кърмещи жени поради потенциал за тератогенност
- Необходимостта от адекватно хидратиране на пациента, особено на тези в старческа възраст и тези, приемащи диуретична терапия
- Необходимостта вливането на Золедронова киселина Teva Pharma acid Teva Pharma да става бавно, за не по-малко от 15 минути
- Приложение веднъж годишно
- На всички пациенти трябва да бъде предоставен обучителен материал и да бъдат посъветвани за:
 - Необходимостта от адекватен прием на калций и витамин D, подходяща физическа активност, спиране на тютюнопушенето и здравословна диета
 - Основните признаци и симптоми на сериозни нежелани реакции
 - Кога да се потърси помощ от медицински специалист

Материалът за обучение на пациента, трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Противопоказание при бременни и кърмещи жени
- Необходимостта от достатъчна добавка на калций и витамин D, подходяща физическа активност, спиране на тютюнопушенето и здравословна диета
- Основни признаци и симптоми на сериозни нежелани реакции
- Кога да се потърси помощ от медицински специалист

В допълнение, към пакета за информация на пациента, трябва да бъдат включени следните документи:

- Листовка за пациента
- Напомняща карта на пациента за остеонекроза на челюстта

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

ПЪРВИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (без blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Pharma 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 груповата опаковка, не може да се продава отделно.

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

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/772/001 **групова опаковка от 5 бутилки**
EU/1/12/772/002 **групова опаковка от 10 бутилки**

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (с blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Pharma 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

Групова опаковка: 5 бутилки от 100 ml

Групова опаковка: 10 бутилки от 100 ml

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

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/772/001 **групова опаковка от 5 бутилки**
EU/1/12/772/002 **групова опаковка от 10 бутилки**

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.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕДИНИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (с blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Pharma 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

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА)

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/772/005 1 бутилка

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 БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Pharma 5 mg инфузионен разтвор
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

100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА)

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

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/1/12/772/001 **групова опаковка от 5 бутилки**
EU/1/12/772/002 **групова опаковка от 10 бутилки**
EU/1/12/772/005 **1 бутилка**

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Pharma 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

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

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/1/12/772/003 **групова опаковка от 5 сака**
EU/1/12/772/004 **групова опаковка от 10 сака**

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШЕН ПЛИК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Pharma 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

1 сак от 100 ml. Компонент на груповата опаковка, не може да се продава отделно

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

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

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/1/12/772/003 **групова опаковка от 5 сака**
EU/1/12/772/004 **групова опаковка от 10 сака**

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (с blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Teva Pharma 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

Групова опаковка: 5 сака от 100 ml
Групова опаковка: 10 сака от 100 ml

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

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

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/1/12/772/003 **групова опаковка от 5 сака**
EU/1/12/772/004 **групова опаковка от 10 сака**

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 Pharma 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 информация, която може да бъде важна за Вас.

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

Какво съдържа тази листовка

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

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

Золедронова киселина Teva Pharma 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, използвани за лечение на възпаление, 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 менопауза, 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. Намалението на нивата на циркулиращите полови хормони в кръвообращението, 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 Pharma усилва здравината на костите и по-този начин намалява вероятността от счупване. Золедронова киселина Teva Pharma 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 чупят. Золедронова киселина Teva Pharma функционира чрез възвръщане на нормалния процес на костно ремоделиране като осигурява формиране на нормално костно вещество и по този начин възстановява здравината на костта.

2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложена Золедренова киселина Teva Pharma

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

Не трябва да Ви бъде прилагана Золедренова киселина Teva Pharma:

- ако сте алергични към золедренова 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, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен Золедренова киселина Teva Pharma:

- ако провеждате лечение с лекарство, съдържащо золедренова киселина, която е активното вещество и на Золедренова киселина Teva Pharma (золедреновата киселина се използва при възрастни пациенти, с определени видове рак, за предотвратяване на костни усложнения или за намаляване на количеството на калция).
- ако имате проблеми с бъбреците или сте имали такива.
- ако не можете да приемате ежедневните калциеви добавки.
- ако по хирургичен път са отстранени някои или всички парашитовидни жлези от шията Ви.
- ако са премахнати части от червата Ви.

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

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

Преди да Ви бъде приложена Золедренова киселина Teva Pharma, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако

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

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

Докато провеждате лечение със Золедренова киселина Teva Pharma, трябва да поддържате добра устна хигиена (включително редовно миене на зъбите) и редовно да проверявате състоянието на зъбите си. Ако носите протеза, трябва да се уверите, че приляга добре. Ако

провеждате стоматологично лечение или Ви предстои хирургична интервенция (напр. екстракция на зъб), информирайте Вашия лекар, ако провеждате стоматологично лечение и информирайте Вашия стоматолог, ако провеждате лечение със Золедронова киселина Teva Pharma. Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като клатещи се зъби, болка или подуване, или неоздравяващи разязвявания или наличие на секрция, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Проследяване

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

Деца и юноши

Золедронова киселина Teva Pharma не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години. Употребата на Золедронова киселина Teva Pharma при деца и юноши не е била проучена.

Други лекарства и Золедронова киселина Teva Pharma

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

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

Бременност и кърмене

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

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

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

Золедронова киселина Teva Pharma съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в 100 ml, т.е. на практика е без натрий.

3. Как се прилага Золедронова киселина Teva Pharma

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 Pharma 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 Pharma 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

При лечение на болест на Paget, Золедренова киселина Teva Pharma трябва да бъде предписвана само от лекари с опит в лечението на болестта на Paget, засягаща костите.

Обичайната доза е 5 mg приложена от Вашият лекар или медицинска сестра като една начална инфузия във вената. Инфузията продължава най-малко 15 минути. Золедренова киселина Teva Pharma 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 Pharma. 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 Pharma с храна и напитки

Уверете се, че сте изпили достатъчно течности (поне една или две чаши) преди и след лечението със Золедренова киселина Teva Pharma, 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 Pharma. Това е особено важно за пациентите, които приемат диуретици (“обезводняващи таблетки”) и при пациентите в старческа възраст (на възраст 65 години и повече).

Ако сте пропуснали една доза Золедренова киселина Teva Pharma

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

Преди да се преустанови лечението със Золедренова киселина Teva Pharma

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Нежеланите реакции свързани с първото приложение са много чести (възникват при повече от 30% от пациентите), но са по-редки след последващи вливания. По-голяма част от нежеланите реакции като висока температура и студени тръпки, болка в мускулите или костите и главоболие, настъпват в първите три дни след приложението на Золедренова киселина Teva Pharma. 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 Золедренова киселина Teva Pharma.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

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

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

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

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

Говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или ушна инфекция. Това може да са признаци за увреждане на костта в ухото.

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

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

Могат да възникнат бъбречни заболявания (напр. намалено отделяне на урина). Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания, за да проверява бъбречната Ви функция всеки път преди прилагането на всяка доза Золедронова киселина Teva Pharma. Важно е да изпивате поне 2 чаши течност (като например вода), в рамките на няколко часа преди да Ви бъде приложен Золедронова киселина Teva Pharma, 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 Pharma може да предизвика и други нежелани реакции

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

Треска

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

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

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

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

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 бъбречната функция, уриниране по-често от обичайното, оток на ръцете, глезените и краката, жажда, зъбобол, нарушения на вкуса.

Редки (може 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 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 Pharma

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

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:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от месеца.
- 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 Pharma

- Активното вещество е: золедронова киселина. Една бутилка съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат). Всеки 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 Pharma и какво съдържа опаковката

Золедронова киселина Teva Pharma е бистър и безцветен 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 може 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
H-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./S.A./AG
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 N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

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 1323 501 111

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>.

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

Как да пригответе и приложите Золедренова киселина Teva Pharma

- Золедренова киселина Teva Pharma 5 mg инфузионен разтвор 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 свободни частици и промяна в цвета. Золедренова киселина Teva Pharma 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 Pharma да попада в контакт с калций-съдържащи разтвори. При съхранение в хладилник, оставете охладения разтвор да достигне стайна температура преди да бъде приложен. По време на приготвяне на разтвора трябва да се спазва техника на асептика. Инфузията трябва да се извършва в съответствие със стандартната медицинска практика.

Как да съхранявате Золедренова киселина Teva Pharma

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

Листовка: информация за потребителя

Золедронова киселина Teva Pharma 5 mg инфузионен разтвор в сак золедронова киселина (zoledronic acid)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа информация, която може да бъде важна за Вас.

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

Какво съдържа тази листовка

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

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

Золедронова киселина Teva Pharma 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, използвани за лечение на възпаление, 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 менопауза, 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. Намалението 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 Pharma усилва здравината на костите и по-този начин намалява вероятността от счупване. Золедронова киселина Teva Pharma 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 чупят. Золедронова киселина Teva Pharma функционира чрез възвръщане на нормалния процес на костно ремоделиране като осигурява формиране на нормално костно вещество и по този начин възстановява здравината на костта.

2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложена Золедренова киселина Teva Pharma

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

Не трябва да Ви бъде прилагана Золедренова киселина Teva Pharma:

- ако сте алергични към золедренова 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, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви бъде приложен Золедренова киселина Teva Pharma:

- ако провеждате лечение с лекарство, съдържащо золедренова киселина, която е активното вещество и на Золедренова киселина Teva Pharma (золедреновата киселина се използва при възрастни пациенти, с определени видове рак, за предотвратяване на костни усложнения или за намаляване на количеството на калция).
- ако имате проблеми с бъбреците или сте имали такива.
- ако не можете да приемате ежедневните калциеви добавки.
- ако по хирургичен път са отстранени някои или всички парашитовидни жлези от шията Ви.
- ако са премахнати части от червата Ви.

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

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

Преди да Ви бъде приложена Золедренова киселина Teva Pharma, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако

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

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

Докато провеждате лечение със Золедренова киселина Teva Pharma, трябва да поддържате добра устна хигиена (включително редовно миене на зъбите) и редовно да проверявате състоянието на зъбите си. Ако носите протеза, трябва да се уверите, че приляга добре. Ако

провеждате стоматологично лечение или Ви предстои хирургична интервенция (напр. екстракция на зъб), информирайте Вашия лекар, ако провеждате стоматологично лечение и информирайте Вашия стоматолог, ако провеждате лечение със Золедронова киселина Teva Pharma. Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като клатещи се зъби, болка или подуване, или неоздравяващи разязвявания или наличие на секрция, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза на челюстта.

Проследяване

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

Деца и юноши

Золедронова киселина Teva Pharma не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години. Употребата на Золедронова киселина Teva Pharma при деца и юноши не е била проучена.

Други лекарства и Золедронова киселина Teva Pharma

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

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

Бременност и кърмене

Не трябва да Ви бъде прилаган Золедронова киселина Teva Pharma, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

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

Золедронова киселина Teva Pharma съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в 100 ml, т.е. на практика е без натрий.

3. Как се прилага Золедронова киселина Teva Pharma

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 Pharma 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 Pharma 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

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

Обичайната доза е 5 mg приложена от Вашият лекар или медицинска сестра като една начална инфузия във вената. Инфузията продължава най-малко 15 минути. Золедронова киселина Teva Pharma 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 Pharma. 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 Pharma с храна и напитки

Уверете се, че сте изпили достатъчно течности (поне една или две чаши) преди и след лечението със Золедронова киселина Teva Pharma, 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 Pharma. Това е особено важно за пациентите, които приемат диуретици (“обезводняващи таблетки”) и при пациентите в старческа възраст (на възраст 65 години и повече).

Ако сте пропуснали една доза Золедронова киселина Teva Pharma

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 Pharma

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

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

4. Възможни нежелани реакции

Като 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 последващи 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 Pharma. 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 Pharma.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

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

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

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

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

Говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или ушна инфекция. Това може да са признаци за увреждане на костта в ухото.

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

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

Могат да възникнат бъбречни заболявания (напр. намалено отделяне на урина). Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания, за да проверява бъбречната Ви функция всеки път преди прилагането на всяка доза Золедронова киселина Teva Pharma. Важно е да изпивате поне 2 чаши течност (като например вода), в рамките на няколко часа преди да Ви бъде приложен Золедронова киселина Teva Pharma, 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 Pharma може да предизвика и други нежелани реакции

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

Треска

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

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

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

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

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 бъбречната функция, уриниране по-често от обичайното, оток на ръцете, глезените и краката, жажда, зъбобол, нарушения на вкуса.

Редки (може 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 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. 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 Pharma

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сака след “Годен до:”.
- Да се съхранява под 30°C.
- След отваряне на сака 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 Pharma

- Активното вещество е: золедронова киселина. Един сак съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат). Всеки 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 Pharma и какво съдържа опаковката

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

Не всички опаковки може 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
H-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./S.A./AG
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 N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

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 1323 501 111

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>.

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

Как да пригответе и приложите Золедренова киселина Teva Pharma

- Золедренова киселина Teva Pharma 5 mg инфузионен разтвор 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 свободни частици и промяна в цвета. Золедренова киселина Teva Pharma 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 Pharma да попада в контакт с калций-съдържащи разтвори. При съхранение в хладилник, оставете охладения разтвор да достигне стайна температура преди да бъде приложен. По време на приготвяне на разтвора трябва да се спазва техника на асептика. Инфузията трябва да се извършва в съответствие със стандартната медицинска практика.

Как да съхранявате Золедренова киселина Teva Pharma

- Да се съхранява на място недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и сака след "Годен до:".
- Да се съхранява под 30°C.
- След отваряне на сака химичната и физична стабилност на готовия 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, времето на съхранение на готовия разтвор и условията преди употреба са отговорност на ползвателя и обикновено не трябва да бъде повече от 24 часа и при 2°C до 8°C.