

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина (zoledronic acid) монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Бял до почти бял прах и бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

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

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

Лечение на ТИХ

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

ТИХ:

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

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

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

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

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

* Дозите са изчислени при приемане на прицелна AUC $0,66 \text{ (mg}\cdot\text{hr/l)}$ (CLcr = 75 ml/min). Очаква се с намалените дози за пациентите с бъбречно увреждане да се достигнат същите AUC като наблюдаваните при пациенти с креатининов клирънс 75 ml/min .

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

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

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Интравенозно положение

Zometa 4 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор, реконституиран и допълнително разрежен в 100 ml (вж. точка 6.6), се прилага като еднократна интравенозна инфузия в продължение на не по-малко от 15 минути.

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, се препоръчва намаляване на дозата на

Zometa (вж. точка „Дозировка” по-горе и точка 4.4).

Инструкция за приготвяне на намалени дози Zometa

Изтеглете подходящия обем от разредения разтвор (4 mg/5 ml) според нуждата:

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

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

Реконституираният разтвор на Zometa не трябва да се смесва с други съдържащи двувалентни катиони инфузионни разтвори, като Рингер лактат, и трябва да се прилага самостоятелно в отделна инфузионна система.

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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

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

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

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

Бъбречна недостатъчност

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

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

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

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

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

Чернодробна недостатъчност

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

Остеонекроза

Остеонекроза на челюстта

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

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

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

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

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да ходят редовно на стоматологични прегледи и да съобщават незабавно, ако се появят никакви симптоми от страна на устната кухина, като клатещи се зъби, болка или подуване, или неоздравяващи разязвявания или наличие на секречия, по време на лечението със Zometa. По време на лечението, инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани само след внимателно обсъждане и трябва да се избягват непосредствено преди прилагане на золедроновата киселина. При пациенти, развиващи остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати, стоматологичната оперативна намеса може да утежни състоянието. За пациентите, нуждаещи се от зъбни процедури, не съществуват данни дали прекратяването на лечението с бифосфонат намалява риска от остеонекроза на челюстта.

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

Остеонекроза на други анатомични места

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

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

Мускулно-скелетни болки

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

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурацията фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над

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

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

Хипокалциемия

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

Zometa съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Въпреки това, ако се използва разтвор на обикновена сол (натриев хлорид разтвор 0,9% т./об.) за разреждане на Zometa преди приложение, тогава дозата приет натрий би била по-голяма.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

Золедреновата 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, класов ефект на бифосфонатите, дистокия и ранно прекратяване на проучването. Получените резултати изключват възможността за установяване на крайния ефект на золедреновата киселина върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Таблично представяне на нежеланите реакции

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

Таблица 1

Нежеланите реакции са подредени в зависимост от честотата, в началото най-често срещаните, като се използва следното определение: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна

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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Анемия
Нечести:	Тромбоцитопения, левкопения
Редки:	Панцитопения
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Реакции на свръхчувствителност
Редки:	Ангioneвротичен оток
Психични нарушения	
Нечести:	Тревожност, нарушение на съня
Редки:	Обърканост
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, парестезии, дисгеузия, хипоестезия, хиперестезия, тремор, сънливост
Много редки:	Конвулсии, хипоестезия и тетания (вследствие на хипокалциемия)
Нарушения на очите	
Чести:	Конюнктивит
Нечести:	Замъглено виждане, склерит и възпаление на орбитата
Редки:	Увеит
Много редки:	Еписклерит
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Хипертония, хипотония, предсърдно мъждене, хипотония, водеща до синкоп или циркулаторен колапс
Редки:	Брадикардия, сърдечна аритмия (вследствие на хипокалциемия)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести:	Диспнея, кашлица, бронхоконстрикция
Редки:	Интерстициално белодробно заболяване
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Гадене, повръщане, намален апетит
Нечести:	Диария, запек, коремни болки, диспепсия, стоматит, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Сърбеж, обрив (включително еритемен и макуларен обрив), повишено потоотделяне
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Костни болки, миалгии, артралгии, генерализирана болка
Нечести:	Мускулни спазми, остеонекроза на челюстта
Много редки:	Остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати) и на други анатомични места, включително фемура и тазовата кост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Бъбречно увреждане
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
Редки:	Придобит синдром на Fanconi
С неизвестна честота:	Тубулоинтерстициален нефрит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Чести:		Фебрилитет, грипо-подобен синдром (вкл. умора, тръпки, неразположение, зачервяване)
Нечести:		Астения, периферни отоци, реакции на мястото на инжектиране (вкл. болка, дразнене, подуване, уплътняване), гръдна болка, покачване на телото, анафилактична реакция/шок, уртикария
Редки:		Артрит и оток на ставите, като симптоми на на острофазова реакция
Изследвания		
Много чести:		Хипофосфатемия
Чести:		Увеличени креатинин и урея в кръвта, хипокалциемия
Нечести:		Хипомагнезиемия, хипокалиемия
Редки:		Хиперкалиемия, хипернатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушение на бъбречната функция

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

Остеонекроза на челюстта

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

Предсърдно мъждене

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

Острофазова реакция

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

Атипични фрактури на фемура

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

НЛР, свързани с хипокалциемия

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Золедроновата киселина принадлежи към класа на бифосфонатите и въздейства предимно върху костта. Тя е инхибитор на остеокластната костна резорбция.

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

В допълнение към мощното си потискане на костната резорбция, золедроновата киселина също

така притежава някои антитуморни свойства, които биха могли да допринесат за нейната цялостна ефикасност в лечението на метастатичната костна болест. Следващите свойства са демонстрирани в предклинични проучвания:

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

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

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

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

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

	<u>Всеки ССИ (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	золедренова киселина 4 mg	Плацебо	золедренова киселина 4 mg	Плацебо	золедренова киселина 4 mg	Плацебо
N	214	208	214	208	214	208
Пациенти със ССИ (%)	38	49	17	25	26	33
стойност на p	0,028		0,052		0,119	
Средно време до ССИ (дни)	488	321	NR	NR	NR	640
стойност на p	0,009		0,020		0,055	
Ниво на скелетна болестност	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
стойност на p	0,005		0,023		0,060	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
стойност на p	0,002		NA		NA	

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

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

NR Не е достигнато

NA Не е приложимо

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

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

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

** Отчети за всички скелетни инциденти, като общ брой, както и времето до всеки инцидент

по време на проучването
 NR Не е достигнато
 NA Не е приложимо

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

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

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

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

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

NR Не е достигнато
 NA Не е приложимо

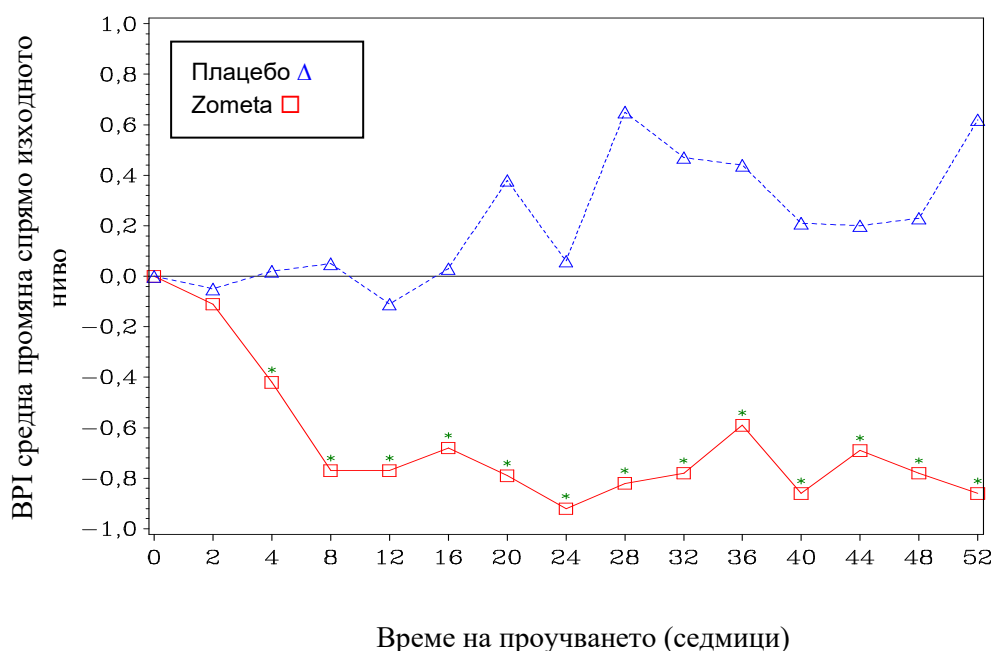
Золедреновата киселина 4 mg е била изследвана и при едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 228 пациента с документиранни костни метастази в резултат на рак на гърдата, за да се оцени ефектът и върху съотношението на поява на скелетно-свързани инциденти (ССИ), изчислено като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

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

инциденти (съотношение на риска=0,59, $p=0,019$) спрямо плацебо.

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

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



CZOL446EUS122/SWOG проучване

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

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

Резултати от клинични проучвания при лечението на ТИХ

Клинични проучвания при тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ) показват, че ефектът на

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

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

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

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

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

Типовете нежелани реакции, наблюдавани в популацията, са подобни на наблюдаваните преди това при възрастни пациенти с костни метастази (вж. точка 4.8). Нежеланите реакции, подредени в зависимост от честотата, са представени в Таблица 6. Използвана е следната конвенционална класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

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

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

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

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

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

Специфични популации

Педиатрични пациенти

Ограничени фармакокинетични данни при деца с тежка остеогенезис имперфекта предполагат, че фармакокинетиката на золедроновата киселина при деца на възраст 3 до 17 години е подобна на тази при възрастни при подобно mg/kg дозиране. Изглежда, че възрастта, теглото, полът и

креатининовият клирънс нямат влияние върху системната експозиция на золедренова киселина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Субхронична и хронична токсичност

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

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

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност и канцерогенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Флакон с прах: Манитол
Натриев цитрат
Ампула с разтворител: Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

С цел избягване на възможни несъвместимости, реконституираният разтвор на Zometa трябва да се разрежда с 0,9% (т./об.) разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) глюкозен разтвор.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с калций или други, съдържащи двувалентни

катиони инфузионни разтвори, като разтвор на Ringer лактат, а трябва да се прилага самостоятелно в отделна система за инфузия.

6.3 Срок на годност

3 години.

След реконституиране и разреждане: От микробиологична гледна точка, реконституираният и разреден разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура 2°C – 8°C. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се еквилибрира на стайна температура преди да бъде приложен.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
За условията на съхранение след реконституиране на инфузионния разтвор вижте точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон с прах: 6 ml флакон от безцветно стъкло, хидролитичен клас тип I (Ph. Eur).

Ампула с разтворител: 5 ml ампула от безцветно стъкло.

Единични опаковки, съдържащи 1 или 4 флакона и съответно 1 или 4 ампули вода за инжекции.

Групови опаковки, съдържащи 10 (10 опаковки от 1+1) флакона и ампули вода за инжекции.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прахът първо трябва да се реконституира във флакона с 5 ml вода за инжекции от доставената ампула. Разтварянето трябва да бъде пълно преди разтвора да бъде изтеглен. Количеството реконституиран разтвор според изискванията след това се разрежда допълнително със 100 ml несъдържащ калций инфузионен разтвор (0,9% (т./об.) натриев хлорид или 5% (т./об.) глюкозен разтвор).

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

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

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

Медицинските специалисти трябва да са информирани да не изхвърлят неизползвани количества Zometa в обществената канализация.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/001-003

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

Дата на първо разрешаване: 20.03.2001 г.
Дата на последно подновяване: 20.03.2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с 5 ml концентрат съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина (zoledronic acid) монохидрат.

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

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

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

Лечение на ТИХ

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

ТИХ:

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

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

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

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

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

* Дозите са изчислени при приемане на прицелна AUC $0,66$ (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Очаква се с намалените дози за пациентите с бъбречно увреждане да се достигнат същите AUC като наблюдаваните при пациенти с креатининов клирънс 75 ml/min.

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

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

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Интравенозно положение

Zometa 4 mg концентрат за инфузионен разтвор, допълнително разреден в 100 ml (вж. точка 6.6)

се прилага като еднократна интравенозна инфузия в продължение на не по-малко от 15 минути.

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

Инструкция за приготвяне на намалени дози Zometa

Изтеглете подходящия обем от концентрата според нуждата, както следва:

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

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

Zometa концентрат не трябва да се смесва с други съдържащи двувалентни катиони инфузионни разтвори, като Рингер лактат, и трябва да се прилага самостоятелно в отделна инфузионна система.

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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

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

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

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

Бъбречна недостатъчност

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

При взимане на решение за лечение на пациенти с костни метастази, с цел предотвратяване на

скелетно свързани инциденти, трябва да се има предвид, че началото на лечебния ефект е след 2-3 месеца.

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

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

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

Чернодробна недостатъчност

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

Остеонекроза

Остеонекроза на челюстта

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

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

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

- Силата на бифосфоната (по-висок риск при по-силни активни вещества), пътят на въвеждане (по-висок риск при парентерално въвеждане) и кумулативната доза на

- бифосфоната.
- Злокачествено заболяване, коморбидни състояния (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене.
- Съпътстващи терапии: химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата (вж. точка 4.5), лъчетерапия в областта на шията и главата, кортикостероиди.
- Анамнеза за заболяване на зъбите, лоша устна хигиена, заболяване на периодонта, инвазивни стоматологични процедури (напр. екстракция на зъби) и лошо поставени зъбни протези.

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да ходят редовно на стоматологични прегледи и да съобщават незабавно, ако се появят някакви симптоми от страна на устната кухина, като клатещи се зъби, болка или подуване, или неоздравяващи разязвявания или наличие на секреция, по време на лечението със Zometa. По време на лечението, инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани само след внимателно обсъждане и трябва да се избягват непосредствено преди прилагане на золедроновата киселина. При пациенти, развиващи остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати, стоматологичната оперативна намеса може да утежни състоянието. За пациентите, нуждаещи се от зъбни процедури, не съществуват данни дали прекратяването на лечението с бифосфонат намалява риска от остеонекроза на челюстта.

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

Остеонекроза на други анатомични места

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

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

Мускулно-скелетни болки

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

Атипични фрактури на фемура

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

бифосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

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

Хипокалциемия

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

Zometa съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Въпреки това, ако се използва разтвор на обикновена сол (натриев хлорид разтвор 0,9% т./об.) за разреждане на Zometa преди приложение, тогава дозата приет натрий би била по-голяма.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

Золедреновата 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, класов ефект на бифосфонатите, дистокия и ранно прекратяване на проучването. Получените резултати изключват възможността за установяване на крайния ефект на золедреновата киселина върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Таблично представяне на нежеланите реакции

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

Таблица 1

Нежеланите реакции са подредени в зависимост от честотата, в началото най-често срещаните, като се използва следното определение: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Анемия
Нечести:	Тромбоцитопения, левкопения
Редки:	Панцитопения
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Реакции на свръхчувствителност
Редки:	Ангioneвротичен оток
Психични нарушения	
Нечести:	Тревожност, нарушение на съня
Редки:	Обърканост
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, парестезии, дисгеузия, хипоестезия, хиперестезия, тремор, сънливост
Много редки:	Конвулсии, хипоестезия и тетания (вследствие на хипокалциемия)
Нарушения на очите	
Чести:	Конюнктивит
Нечести:	Замъглено виждане, склерит и възпаление на орбитата
Редки:	Увеит
Много редки:	Еписклерит
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Хипертония, хипотония, предсърдно мъждене, хипотония, водеща до синкоп или циркулаторен колапс
Редки:	Брадикардия, сърдечна аритмия (вследствие на хипокалциемия)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести:	Диспнея, кашлица, бронхоконстрикция
Редки:	Интерстициално белодробно заболяване
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Гадене, повръщане, намален апетит
Нечести:	Диария, запек, коремни болки, диспепсия, стоматит, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Сърбеж, обрив (включително еритемен и макуларен обрив), повишено потоотделяне
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Костни болки, миалгии, артралгии, генерализирана болка
Нечести:	Мускулни спазми, остеонекроза на челюстта
Много редки:	Остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати) и на други анатомични места, включително фемура и тазовата кост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Бъбречно увреждане
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
Редки:	Придобит синдром на Fanconi
Не е известно:	Тубулоинтерстициален нефрит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Чести:		Фебрилитет, грипо-подобен синдром (вкл. умора, тръпки, неразположение, зачервяване)
Нечести:		Астения, периферни отоци, реакции на мястото на инжектиране (вкл. болка, дразнене, подуване, уплътняване), гръдна болка, покачване на телото, анафилактична реакция/шок, уртикария
Редки:		Артрит и оток на ставите, като симптоми на на острофазова реакция
Изследвания		
Много чести:		Хипофосфатемия
Чести:		Увеличени креатинин и урея в кръвта, хипокалциемия
Нечести:		Хипомагниемия, хипокалиемия
Редки:		Хиперкалиемия, хипернатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушение на бъбречната функция

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

Остеонекроза на челюстта

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

Предсърдно мъждене

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

Острофазова реакция

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

Атипични фрактури на фемура

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

НЛР, свързани с хипокалциемия

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Золедреновата киселина принадлежи към класа на бифосфонатите и въздейства предимно върху костта. Тя е инхибитор на остеокластната костна резорбция.

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

В допълнение към мощното си потискане на костната резорбция, золедреновата киселина също

така притежава някои антитуморни свойства, които биха могли да допринесат за нейната цялостна ефикасност в лечението на метастатичната костна болест. Следващите свойства са демонстрирани в предклинични проучвания:

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

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

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

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

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

	<u>Всеки ССИ (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	золедренова киселина 4 mg	Плацебо	золедренова киселина 4 mg	Плацебо	золедренова киселина 4 mg	Плацебо
N	214	208	214	208	214	208
Пациенти със ССИ (%)	38	49	17	25	26	33
стойност на p	0,028		0,052		0,119	
Средно време до ССИ (дни)	488	321	NR	NR	NR	640
стойност на p	0,009		0,020		0,055	
Ниво на скелетна болестност	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
стойност на p	0,005		0,023		0,060	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
стойност на p	0,002		NA		NA	

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

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

NR Не е достигнато

NA Не е приложимо

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

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

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

** Отчети за всички скелетни инциденти, като общ брой, както и времето до всеки инцидент

по време на проучването
 NR Не е достигнато
 NA Не е приложимо

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

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

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

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

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

NR Не е достигнато
 NA Не е приложимо

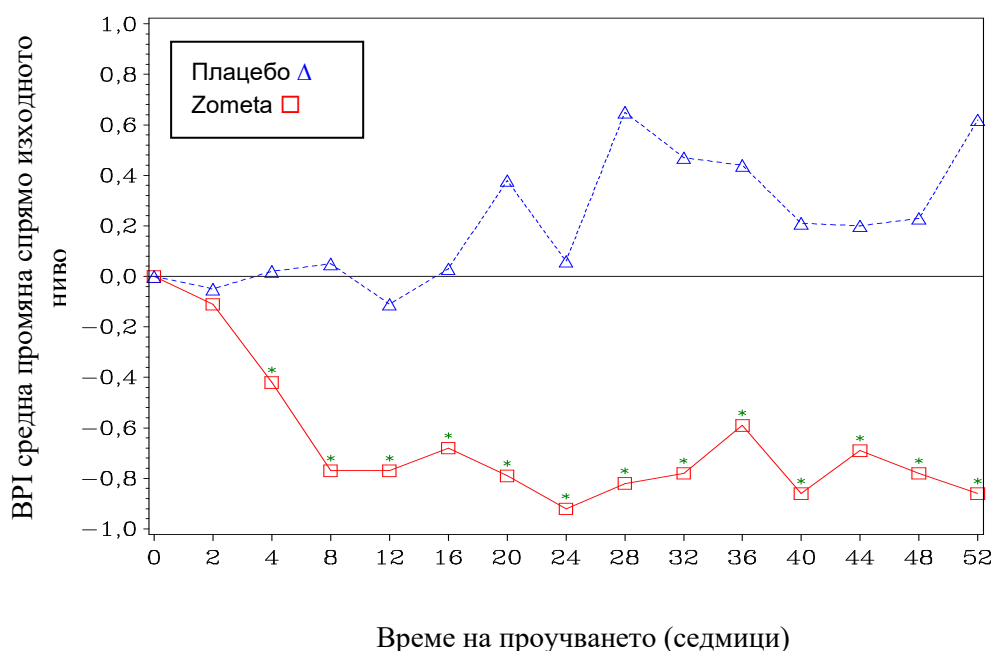
Золедреновата киселина 4 mg е била изследвана и при едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 228 пациента с документиранни костни метастази в резултат на рак на гърдата, за да се оцени ефектът и върху съотношението на поява на скелетно-свързани инциденти (ССИ), изчислено като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

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

инциденти (съотношение на риска=0,59, $p=0,019$) спрямо плацебо.

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

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



CZOL446EUS122/SWOG проучване

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

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

Резултати от клинични проучвания при лечението на ТИХ

Клинични проучвания при тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ) показват, че ефектът на

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

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

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

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

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

Типовете нежелани реакции, наблюдавани в популацията, са подобни на наблюдаваните преди това при възрастни пациенти с костни метастази (вж. точка 4.8). Нежеланите реакции, подредени в зависимост от честотата, са представени в Таблица 6. Използвана е следната конвенционална класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

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

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

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

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

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

Специфични популации

Педиатрични пациенти

Ограничени фармакокинетични данни при деца с тежка остеогенезис имперфекта предполагат, че фармакокинетиката на золедроновата киселина при деца на възраст 3 до 17 години е подобна на тази при възрастни при подобно mg/kg дозиране. Изглежда, че възрастта, теглото, полът и

креатининовият клирънс нямат влияние върху системната експозиция на золедренова киселина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Субхронична и хронична токсичност

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

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

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност и канцерогенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

С цел избягване на възможни несъвместимости, концентрата Zometa трябва да се разрежда с 0,9% (т./об.) разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с калций или други, съдържащи двувалентни

катиони инфузионни разтвори, като разтвор на Ringer лактат, а трябва да се прилага самостоятелно в отделна система за инфузия.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разреждане: От микробиологична гледна точка разреденият инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура 2°C – 8°C. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се еквилибрира на стайна температура преди да бъде приложен.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение
За условията на съхранение на реконституирания инфузионен разтвор вижте точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон: безцветно стъкло с бромобутилова каучукова запушалка с флуорополимерно покритие и алуминиева капачка с пластмасова отчупваща се част .

Единични опаковки, съдържащи 1 или 4 флакона.

Групови опаковки, съдържащи 10 (10 опаковки по 1) флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

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

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

Медицинските специалисти трябва да са информирани да не изхвърлят неизползвани количества Zometa в обществената канализация.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/004-006

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

Дата на първо разрешаване: 24.03.2003 г.
Дата на последно подновяване: 20.03.2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една бутилка съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина (zoledronic acid) монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър и безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

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

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

Лечение на ТИХ

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

ТИХ:

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

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

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

При пациенти с нормална бъбречна функция (дефинирана като CLcr $>60 \text{ ml/min}$) золедренова киселина $4 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ инфузионен разтвор може да се прилага направо, без допълнително разреждане. При пациенти с костни метастази и леко до умерено тежко бъбречно увреждане преди започване на лечението, което за тази група се дефинира като CLcr $30\text{--}60 \text{ ml/min}$, се препоръчва намаляване на дозата на Zometa (вж. също така точка 4.4).

Изходен клирънс на креатинина (ml/min)	Препоръчвана доза Zometa *
>60	$4,0 \text{ mg}$ золедренова киселина
$50\text{--}60$	$3,5 \text{ mg}^*$ золедренова киселина
$40\text{--}49$	$3,3 \text{ mg}^*$ золедренова киселина
$30\text{--}39$	$3,0 \text{ mg}^*$ золедренова киселина

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Интравенозно положение

Zometa $4 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ инфузионен разтвор се прилага като еднократна интравенозна инфузия в продължение на не по-малко от 15 минути.

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

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

За да пригответе намалени дози при пациенти с изходен $CL_{Cr} \leq 60 \text{ ml/min}$, погледнете Таблица 1 по-долу. Изтеглете указания обем Zometa инфузионен разтвор от бутилката и го заменете със същия обем стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза инжекционен разтвор.

Таблица 1 Приготвяне на намалени дози на Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

Изходен креатининов клирънс (ml/min)	Изтеглете следното количество Zometa инфузионен разтвор (ml)	Заменете със следното количество стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза инжекционен разтвор (ml)	Коригирана доза на золедроновата киселина (mg золедроновата киселина в 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор не трябва да се смесва с други инфузионни разтвори и трябва да се прилага самостоятелно в отделна инфузионна система.

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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

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

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

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

Бъбречна недостатъчност

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

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

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

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

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

Чернодробна недостатъчност

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

Остеонекроза

Остеонекроза на челюстта

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

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

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

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

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да ходят редовно на стоматологични прегледи и да съобщават незабавно, ако се появят някакви симптоми от страна на устната кухина, като клатещи се зъби, болка или подуване, или неоздравяващи разязвявания или наличие на секрция, по време на лечението със Zometa. По време на лечението, инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани само след внимателно обсъждане и трябва да се избягват непосредствено преди прилагане на золедроновата киселина. При пациенти развиващи остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати, стоматологичната оперативна намеса може да утежни състоянието. За пациентите, нуждаещи се от зъбни процедури, не съществуват данни дали прекратяването на лечението с бифосфонат намалява риска от остеонекроза на челюстта.

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

Остеонекроза на други анатомични места

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

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

Мускулно-скелетни болки

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

Атипични фрактури на фемура

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

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

Хипокалциемия

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

Zometa съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Въпреки това, ако се използва разтвор на обикновена сол (натриев хлорид разтвор 0,9% т./об.) за разреждане на Zometa преди приложение, тогава дозата приет натрий би била по-голяма.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

Золедреновата 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, класов ефект на бифосфонатите, дистокия и ранно прекратяване на проучването. Получените резултати изключват възможността за установяване на крайния ефект на золедреновата киселина върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Таблично представяне на нежеланите реакции

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

Таблица 2

Нежеланите реакции са подредени в зависимост от честотата, в началото най-често срещаните, като се използва следното определение: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Чести:	Бъбречно увреждане
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
Редки:	Придобит синдром на Fanconi
Не е известно:	Тубулоинтерстициален нефрит
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Чести:	Фебрилитет, грипо-подобен синдром (вкл. умора, тръпки, неразположение, зачервяване)
Нечести:	Астения, периферни отоци, реакции на мястото на инжектиране (вкл. болка, дразнене, подуване, уплътняване), гръдна болка, покачване на телло, анафилактична реакция/шок, уртикария
Редки:	Артрит и оток на ставите, като симптоми на на острофазова реакция
<i>Изследвания</i>	
Много чести:	Хипофосфатемия
Чести:	Увеличени креатинин и урея в кръвта, хипокалциемия
Нечести:	Хипомагнезиемия, хипокалиемия
Редки:	Хиперкалиемия, хипернатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушение на бъбречната функция

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

Остеонекроза на челюстта

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

Предсърдно мъждене

При едно 3-годишно, рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване, което оценява ефикасността и безопасността на золедренова киселина 5 mg веднъж годишно спрямо плацебо при лечението на постменопаузална остеопороза (ПМО), общата честота на случаите на предсърдно мъждене е 2,5% (96 от общо 3 862) и 1,9% (75 от общо 3 852) при пациентите, получаващи съответно золедренова киселина 5 mg и плацебо. За предсърдното мъждене като сериозна нежелана реакция се съобщава при 1,3% (51 от общо 3 862) и 0,6% (22 от общо 3 852) от пациентите, получаващи съответно золедренова киселина 5 mg и плацебо. Дисбалансът,

наблюдаван при това проучване, не е бил наблюдаван при други проучвания със золедренова киселина, включително и тези със Zometa (золедренова киселина) 4 mg на всеки 3-4 седмици при онкологично болни пациенти. Механизмът, на който се дължи по-честата поява на предсърдно мъждене в това единствено клинично проучване, не е известен.

Острофазова реакция

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

Атипични фрактури на фемура

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

НЛР, свързани с хипокалциемия

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Золедреновата киселина принадлежи към класа на бифосфонатите и въздейства предимно върху костта. Тя е инхибитор на остеокластната костна резорбция.

Селективното въздействие на бифосфонатите върху костта се основава на техния висок афинитет към минерализираната кост, но точният молекулен механизъм водещ до инхибиране

на остеокластната активност е още неизяснен. В продължителни проучвания при животни, золедроновата киселина потиска костната резорбция без да повлиява неблагоприятно образуването, минерализацията или механичните свойства на костта.

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

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

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

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

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

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

	<u>Всеки ССИ (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	золедренова киселина 4 mg	Плацебо	золедренова киселина 4 mg	Плацебо	золедренова киселина 4 mg	Плацебо
N	214	208	214	208	214	208
Пациенти със ССИ (%)	38	49	17	25	26	33
стойност на p	0,028		0,052		0,119	
Средно време до ССИ (дни)	488	321	NR	NR	NR	640
стойност на p	0,009		0,020		0,055	
Ниво на скелетна болестност	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
стойност на p	0,005		0,023		0,060	
Намаляване на риска от преживяване на множество инциденти ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
стойност на p	0,002		NA		NA	

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

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

NR Не е достигнато

NA Не е приложимо

Таблица 4 Резултати за ефикасност (солидни тумори различни от карцином на гърдата и простатата)

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

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

** Отчети за всички скелетни инциденти, като общ брой, както и времето до всеки инцидент

по време на проучването
 NR Не е достигнато
 NA Не е приложимо

В рандомизирано, двойносляпо фаза III проучване при пациенти с мултиплен миелом или карцином на гърдата с поне една костна лезия са сравнявани золедренова киселина 4 mg или 90 mg памидронат прилагани всеки 3 до 4 седмици. Резултатите показват, че золедренова киселина 4 mg има сравнима ефикасност спрямо 90 mg памидронат по отношение предпазване от ССИ. Множественият анализ на инцидентите разкрива значимо намаляване на риска с 16% при пациентите, лекувани със золедренова киселина 4 mg в сравнение с пациентите, получаващи памидронат. Резултатите за ефикасност са представени на Таблица 5.

Таблица 5 Резултати за ефикасност (пациенти с карцином на гърдата и мултиплен миелом)

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

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

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

NR Не е достигнато
 NA Не е приложимо

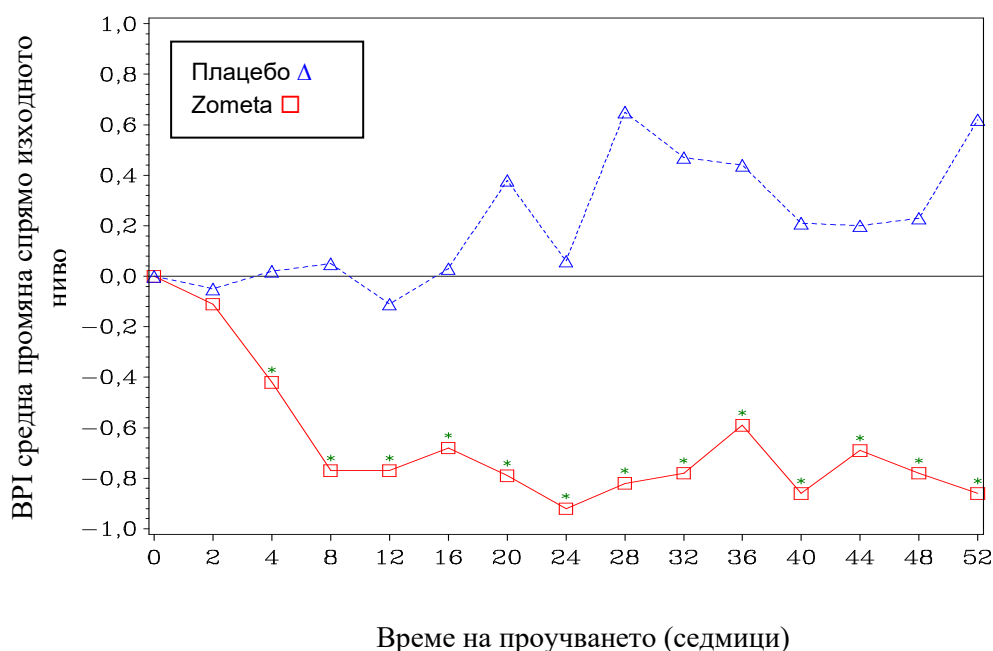
Золедреновата киселина 4 mg е била изследвана и при едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 228 пациента с документиранни костни метастази в резултат на рак на гърдата, за да се оцени ефектът и върху съотношението на поява на скелетно-свързани инциденти (ССИ), изчислено като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

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

инциденти (съотношение на риска=0,59, $p=0,019$) спрямо плацебо.

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

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



CZOL446EUS122/SWOG проучване

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

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

Резултати от клинични проучвания при лечението на ТИХ

Клинични проучвания при тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ) показват, че ефектът на

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

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

Таблица 6 Процент на напълно отговорилите на лечението според деня в комбинираните проучвания за ТИХ

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

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

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

Типовете нежелани реакции, наблюдавани в популацията, са подобни на наблюдаваните преди това при възрастни пациенти с костни метастази (вж. точка 4.8). Нежеланите реакции, подредени в зависимост от честотата, са представени в Таблица 7. Използвана е следната конвенционална класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 7 Нежелани реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти с тежка остеогенезис имперфекта¹

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

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

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

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

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

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

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

Специфични популации

Педиатрични пациенти

Ограничени фармакокинетични данни при деца с тежка остеогенезис имперфекта предполагат, че фармакокинетиката на золедроновата киселина при деца на възраст 3 до 17 години е подобна на тази при възрастни при подобно mg/kg дозиране. Изглежда, че възрастта, теглото, полът и

креатининовият клирънс нямат влияние върху системната експозиция на золедренова киселина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Субхронична и хронична токсичност

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

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

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

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност и канцерогенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворена бутилка: 3 години.

След първоначално отваряне: От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура 2°C – 8°C. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се еквилибрира на стайна температура преди да бъде приложен.

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

100 ml разтвор в прозрачна, безцветна пластмасова (циклоолефинов съполимер) бутилка, затворена със запушалка от бромобутилова гума, с покритие с флуорокарбонов полимер, и алуминиева капачка с отчупваща се част от полипропилен.

Единични опаковки, съдържащи 1 бутилка.

Групови опаковки, съдържащи 4 (4x 1) или 5 (5x 1) бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Допълнителна информация относно употребата на Zometa, включително указания за приготвяне на намалени дози, като се използват готовите за употреба бутилки Zometa, е предоставена в точка 4.2.

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

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

Медицинските специалисти трябва да са информирани да не изхвърлят неизползвани количества Zometa в обществената канализация.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/007-9

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

Дата на първо разрешаване: 20.03.2001 г.

Дата на последно подновяване: 20.03.2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Австрия

Или

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Испания

Или

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

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

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

• План за управление на риска (ПУР)

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

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА 1 ФЛАКОН И 1 АМПУЛА КАТО ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА 4 ФЛАКОНА И 4 АМПУЛИ КАТО КРАЙНА ОПАКОВКА
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол и натриев цитрат.
Ампулата с разтворител съдържа вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Един флакон 4 mg

Една ампула с разтворител 5 ml

Четири флакона 4 mg

Четири ампули разтворител 5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ 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:

Да се използва незабавно след разтваряне и разреждане.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/001	1 флакон и 1 ампула
EU/1/01/176/002	4 флакона и 4 ампули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Моля, отворете тук

16. 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

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА 1 ФЛАКОН И 1 АМПУЛА КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА
(БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол и натриев цитрат.
Ампулата с разтворител съдържа вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Един флакон 4 mg
Една ампула с разтворител 5 ml
Компонент от голяма опаковка, съдържаща 10 опаковки, всяка съдържаща един флакон и една ампула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ 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:

Да се използва незабавно след разтваряне и разреждане.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Моля, отворете тук

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

**ОБВИВАЩ ЕТИКЕТ НА ГРУПОВИТЕ ОПАКОВКИ, ОБВИТИ ВЪВ ФОЛИО
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол и натриев цитрат.
Ампулата с разтворител съдържа вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор

Голяма опаковка, съдържаща 10 опаковки, всяка съдържаща един флакон и една ампула с разтворител 5 ml.

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва незабавно след разтваряне и разреждане.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

Zometa 4 mg прах за инфузионен разтвор
золедренова киселина
Само за интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Приготвеният разтвор е стабилен за 24 часа при 2°C – 8°C.

Лого на ПРУ

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

ЕТИКЕТ НА АМПУЛАТА

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

Разтворител за Zometa

Вода за инжекции 5 ml

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Използвайте цялото съдържание.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА 1 ФЛАКОН КАТО ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА 4 ФЛАКОНА КАТО КРАЙНА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО
BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон с 5 ml

4 флакона с 5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ 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:

Да се използва незабавно след разреждането.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/004	1 флакон
EU/1/01/176/005	4 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

Моля, отворете тук

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА 1 ФЛАКОН КАТО МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с 5 ml концентрат за инфузионен разтвор
Компонент от голяма опаковка, съдържаща 10 опаковки, всяка съдържаща един флакон

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва незабавно след разтварянето.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Моля, отворете тук

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ОБВИВАЩ ЕТИКЕТ НА ГОЛЕМИТЕ ОПАКОВКИ, ОБВИТИ ВЪВ ФОЛИО
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

Един флакон с 5 ml концентрат за инфузионен разтвор.
Голяма опаковка, съдържаща 10 опаковки, всяка съдържаща един флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ 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:

Да се използва незабавно след разтварянето.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

Zometa 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
золедронов киселина
Само за интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Лого на ПРУ

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ – ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Една бутилка съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 бутилка, 100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ 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:

Да се използва незабавно след първоначалното отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/007

1 бутилка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МЕЖДИННИТЕ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

1 бутилка съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ 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:

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/007	1 бутилка
EU/1/01/176/008	Групова опаковка (4x1 бутилка)
EU/1/01/176/009	Групова опаковка (5x1 бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ – ВЪНШНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Една бутилка съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

Групова опаковка, съдържаща 4 опаковки, всяка от които съдържаща по 1 бутилка.
Групова опаковка, съдържаща 5 опаковки, всяка от които съдържаща по 1 бутилка.

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва незабавно след първоначалното отваряне.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/008

Групова опаковка (4x1 бутилка)

EU/1/01/176/009

Групова опаковка (5x1 бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ – МЕЖДИННА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Една бутилка съдържа 4 mg золедренова киселина монохидрат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

100 ml

Част от груповая опаковка, съдържаща 4 опаковки, всяка от които съдържаща по 1 бутилка.

Част от груповая опаковка, съдържаща 5 опаковки, всяка от които съдържаща по 1 бутилка.

Да не се съхраняват отделно.

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

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва незабавно след първоначалното отваряне.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/176/008

Групова опаковка (4x1 бутилка)

EU/1/01/176/009

Групова опаковка (5x1 бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Zometa 4 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор золедренова киселина (zoledronic acid)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Zometa и за какво се използва

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

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

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Zometa

Спазвайте внимателно всички инструкции дадени Ви от Вашия лекар.

Вашият лекар ще Ви направи някои изследвания на кръвта, преди да започнете лечението със Zometa, и периодически ще проследява Вашия отговор към провежданото лечение.

Не трябва да Ви бъде прилагана Zometa:

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложена Zometa:

- ако имате или сте имали **проблем с бъбреците**
- ако имате или сте имали **болка, подуване или скованост** на челюстта или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб. Вашият лекар може да Ви препоръча да

- отидете на стоматологичен преглед преди да започнете лечението със Zometa.
- ако провеждате **зъболечение** или Ви предстои оперативна намеса в областта на зъбите, информирайте Вашия стоматолог, че провеждате лечение със Zometa и информирайте Вашия лекар относно провежданото зъболечение.

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

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

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

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

Пациенти на възраст 65 и повече години

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

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Zometa при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Zometa

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

- Аминогликозиди (лекарства прилагани за лечение на тежки инфекции), калцитонин (лекарство, което се използва за лечение на постменопаузална остеопороза и хиперкалциемия), бримкови диуретици (лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане или отоци) или други калций-понижаващи лекарства, тъй като комбинацията с бифосфонати може да предизвика прекалено понижаване на нивото на калция в кръвта.
- Талидомид (лекарство, което се използва за лечение на определен вид рак на кръвта, ангажиращ костите) или някое друго лекарство, за което е известно, че може да увреди бъбреците.
- Aclasta (лекарство, което също съдържа золедроновата киселина и се използва за лечение на остеопороза и други неракови заболявания на костите) или други бифосфонати, тъй като комбинираният ефект от прилагането на тези лекарства едновременно със Zometa не е известен.
- Антиангиогенни лекарства (използвани за лечение на рак), тъй като комбинирането им със Zometa е свързано с повишен риск от развитие на остеонекроза на челюстта (ОНЧ).

Бременност и кърмене

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

Ако кърмите, не трябва да Ви бъде прилагана Zometa.

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

Шофиране и работа с машини

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

Zometa съдържа натрий

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

3. Как да използвате Zometa

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

Какво количество Zometa се прилага

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

Колко често се прилага Zometa

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

Как се прилага Zometa

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

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

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Zometa

Ако сте получили по-високи дози от препоръчаните, Вашият лекар трябва внимателно да Ви наблюдава. Това е необходимо, тъй като може да възникнат отклонения в стойностите на серумните електролити (например отклонения в нивата на калций, фосфор и магнезий) и/или промени в бъбречната функция, включително тежко бъбречно нарушение. Ако нивото на калций стане прекалено ниско, може да се наложи да Ви бъде приложен допълнително калций чрез инфузия.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не

всеки ги получава. Най-често срещаните обикновено са леко изразени и вероятно ще отшумят след кратък период от време.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Ниски нива на фосфати в кръвта.

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

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

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

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

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

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

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Zometa

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра знаят как да съхраняват Zometa правилно

(вижте точка 6).

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zometa

- Активно вещество на Zometa: золедренова киселина. Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.
- Други съставки: манитол, натриев цитрат.

Как изглежда Zometa и какво съдържа опаковката

Zometa се предлага под формата на прах във флакон. Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина.

Всяка опаковка съдържа флакон с прах, заедно с ампула с 5 ml вода за инжекции, която се използва за разтваряне на праха.

Zometa се предлага под формата на единични опаковки, съдържащи 1 или 4 флакона и съответно 1 или 4 ампули, и като групови опаковки, съдържащи 10 (10x 1+1) флакона и ампули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се директно с притежателя на разрешението за употреба или, където е наличен, с локалният представител:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L.
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

Как се приготвя и прилага Zometa

- За да пригответе инфузионен разтвор, съдържащ 4 mg золедренова киселина, добавете 5 ml вода за инжекции от ампулата, предоставена в опаковката към флакона, съдържащ прах Zometa, в асептични условия. Внимателно разклатете флакона, за да се разтвори праха.
- След това разреждате реконституирания разтвор на Zometa (5 ml) със 100 ml, несъдържащ калций или други двувалентни катиони, инфузионен разтвор. Ако е необходима по-ниска доза Zometa, първо изтеглете подходящ обем от реконституирания разтвор (4 mg/5 ml), както е указано по-долу, и след това го разреждате със 100 ml от инфузионния разтвор. За да се избегнат потенциални реакции на несъвместимост, инфузионният разтвор, използван за разреждане, трябва да бъде 0,9% (т./об.) разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза.

Не смесвайте реконституирания разтвор на Zometa с калций или други, съдържащи двувалентни катиони разтвори, като разтвор на Рингер лактат.

Инструкции за приготвяне на намалени дози Zometa:

Изтеглете подходящ обем от реконституирания разтвор (4 mg/5 ml), както следва:

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

Как да се съхранява Zometa

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

Листовка: информация за потребителя

Zometa 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор золедренова киселина (zoledronic acid)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Zometa и за какво се използва

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

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

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Zometa

Спазвайте внимателно всички инструкции дадени Ви от Вашия лекар.

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

Не трябва да Ви бъде прилагана Zometa:

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложена Zometa:

- ако имате или сте имали **проблем с бъбреците**
- ако имате или сте имали **болка, подуване или скованост** на челюстта или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб. Вашият лекар може да Ви препоръча да

- отидете на стоматологичен преглед преди да започнете лечението със Zometa.
- ако провеждате **зъболечение** или Ви предстои оперативна намеса в областта на зъбите, информирайте Вашия стоматолог, че провеждате лечение със Zometa и информирайте Вашия лекар относно провежданото зъболечение.

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

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

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

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

Пациенти на възраст 65 и повече години

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

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Zometa при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Zometa

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

- Аминогликозиди (лекарства прилагани за лечение на тежки инфекции), калцитонин (лекарство, което се използва за лечение на постменопаузална остеопороза и хиперкалциемия), бримкови диуретици (лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане или отоци) или други калций-понижаващи лекарства, тъй като комбинацията с бифосфонати може да предизвика прекалено понижаване на нивото на калция в кръвта.
- Талидомид (лекарство, което се използва за лечение на определен вид рак на кръвта, ангажиращ костите) или някое друго лекарство, за което е известно, че може да увреди бъбреците.
- Aclasta (лекарство, което също съдържа золедренова киселина и се използва за лечение на остеопороза и други неракови заболявания на костите) или други бифосфонати, тъй като комбинираният ефект от прилагането на тези лекарства едновременно със Zometa не е известен.
- Антиангиогенни лекарства (използвани за лечение на рак), тъй като комбинирането им със Zometa е свързано с повишен риск от развитие на остеонекроза на челюстта (ОНЧ).

Бременност и кърмене

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

Ако кърмите, не трябва да Ви бъде прилагана Zometa.

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

Шофиране и работа с машини

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

Zometa съдържа натрий

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

3. Как да използвате Zometa

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

Какво количество Zometa се прилага

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

Колко често се прилага Zometa

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

Как се прилага Zometa

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

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

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Zometa

Ако сте получили по-високи дози от препоръчаните, Вашият лекар трябва внимателно да Ви наблюдава. Това е необходимо, тъй като може да възникнат отклонения в стойностите на серумните електролити (например отклонения в нивата на калций, фосфор и магнезий) и/или промени в бъбречната функция, включително тежко бъбречно нарушение. Ако нивото на калций стане прекалено ниско, може да се наложи да Ви бъде приложен допълнително калций чрез инфузия.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не

всеки ги получава. Най-често срещаните обикновено са леко изразени и вероятно ще отшумят след кратък период от време.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Не е известно: честотата не може да бъде изчислена от наличните данни

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

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

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

- Ниски нива на фосфати в кръвта.

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

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

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

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

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

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

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Zometa

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра знаят как да съхраняват Zometa правилно

(вижте точка 6).

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zometa

- Активно вещество на Zometa: золедренова киселина. Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.
- Други съставки: манитол, натриев цитрат, вода за инжекции.

Как изглежда Zometa и какво съдържа опаковката

Zometa се предлага под формата на течен концентрат във флакон. Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина.

Всяка опаковка съдържа флакон с концентрат. Zometa се предлага под формата на единични опаковки, съдържащи 1 или 4 флакона и като групови опаковки, съдържащи 10 (10x1) флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

Производител

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Испания

или

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се директно с притежателя на разрешението за употреба или, където е наличен, с локалният представител:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

Как се приготвя и прилага Zometa

- За да приготвите инфузионен разтвор, съдържащ 4 mg золедренова киселина, разреждете концентрата Zometa (5,0 ml) със 100 ml несъдържащ калций или друг двувалентен катион инфузионен разтвор. Ако е необходима по-ниска доза Zometa, първо изтеглете подходящ обем, както е указано по-долу и след това го разреждете със 100 ml от инфузионния разтвор. За да се избегнат потенциални реакции на несъвместимост инфузионният разтвор, използван за разреждане, трябва да бъде 0,9% (т./об.) разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза.

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

Инструкции за приготвяне на намалени дози Zometa:

Изтеглете подходящия обем от течния концентрат, както следва:

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

Как да се съхранява Zometa

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Zometa след срока на годност, отбелязан върху опаковката.
- Неотвореният флакон не изисква специални условия на съхранение.
- Разреденият инфузионен разтвор на Zometa трябва да се използва незабавно, за да се избегне микробна контаминация.

Листовка: информация за потребителя

Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор золедренова киселина (zoledronic acid)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Zometa и за какво се използва

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

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

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Zometa

Спазвайте внимателно всички инструкции дадени Ви от Вашия лекар.

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

Не трябва да Ви бъде прилагана Zometa:

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложена Zometa:

- ако имате или сте имали **проблем с бъбреците**
- ако имате или сте имали **болка, подуване или скованост** на челюстта или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб. Вашият лекар може да Ви препоръча да

- отидете на стоматологичен преглед преди да започнете лечението със Zometa.
- ако провеждате **зъболечение** или Ви предстои оперативна намеса в областта на зъбите, информирайте Вашия стоматолог, че провеждате лечение със Zometa и информирайте Вашия лекар относно провежданото зъболечение.

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

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

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

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

Пациенти на възраст 65 и повече години

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

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Zometa при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Zometa

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

- Аминогликозиди (лекарства прилагани за лечение на тежки инфекции), калцитонин (лекарство, което се използва за лечение на постменопаузална остеопороза и хиперкалциемия), бримкови диуретици (лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане или отоци) или други калций-понижаващи лекарства, тъй като комбинацията с бифосфонати може да предизвика прекалено понижаване на нивото на калция в кръвта.
- Талидомид (лекарство, което се използва за лечение на определен вид рак на кръвта, ангажиращ костите) или някое друго лекарство, за което е известно, че може да увреди бъбреците.
- Aclasta (лекарство, което също съдържа золедроновата киселина и се използва за лечение на остеопороза и други неракови заболявания на костите) или други бифосфонати, тъй като комбинираният ефект от прилагането на тези лекарства едновременно със Zometa не е известен.
- Антиангиогенни лекарства (използвани за лечение на рак), тъй като комбинирането им със Zometa е свързано с повишен риск от развитие на остеонекроза на челюстта (ОНЧ).

Бременност и кърмене

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

Ако кърмите, не трябва да Ви бъде прилагана Zometa.

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

Шофиране и работа с машини

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

Zometa съдържа натрий

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

3. Как да използвате Zometa

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

Какво количество Zometa се прилага

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

Колко често се прилага Zometa

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

Как се прилага Zometa

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

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

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Zometa

Ако сте получили по-високи дози от препоръчаните, Вашият лекар трябва внимателно да Ви наблюдава. Това е необходимо, тъй като може да възникнат отклонения в стойностите на серумните електролити (например отклонения в нивата на калций, фосфор и магнезий) и/или промени в бъбречната функция, включително тежко бъбречно нарушение. Ако нивото на калций стане прекалено ниско, може да се наложи да Ви бъде приложен допълнително калций чрез инфузия.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не

всеки ги получава. Най-често срещаните обикновено са леко изразени и вероятно ще отшумят след кратък период от време.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Не е известно: честотата не може да бъде изчислена от наличните данни

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

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

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

- Ниски нива на фосфати в кръвта.

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

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

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

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

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

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

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Zometa

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра знаят как да съхраняват Zometa правилно

(вижте точка 6).

След първоначалното отваряне Zometa инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, трябва да се съхранява в хладилник на температура 2°C – 8°C.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zometa

- Активно вещество на Zometa: золедренова киселина. Една бутилка съдържа 4 mg золедренова киселина, съответстващи на 4,264 mg золедренова киселина монохидрат.
- Други съставки: манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

Как изглежда Zometa и какво съдържа опаковката

Zometa се предлага под формата на разтвор в прозрачни, безцветни пластмасови бутилки. Една бутилка съдържа 100 ml разтвор.

Zometa се предлага под формата на единични опаковки, съдържащи по една бутилка и групови опаковки, съдържащи по 4 или 5 опаковки, всяка от които съдържаща по 1 бутилка. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ирландия

Производител

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Испания

или

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се директно с притежателя на разрешението за употреба или, където е наличен, с локалният представител:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU,
MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE and UK(NI)**
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ELArriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

Как се приготвя и прилага Zometa

- Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор съдържа 4 mg золедренова киселина в 100 ml разтвор за инфузия за незабавна употреба при пациенти с нормална бъбречна функция.
- Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли. Трябва да се използва само бистър разтвор без видими частици. По време на приготвянето на инфузията трябва да се използва асептична техника.
- От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура 2°C – 8°C, освен ако разреждането не се осъществява при контролирани и валидирани асептични условия. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се темперира на стайна температура преди да бъде приложен.
- Разтворът съдържащ золедренова киселина не трябва да се разрежда допълнително или да се смесва с други инфузионни разтвори. Той се прилага като еднократна 15-минутна интравенозна инфузия в отделна инфузионна система. Статусът на хидратация на пациентите трябва да бъде оценен преди и след приложението на Zometa, за да се гарантира, че са добре хидратирани.
- Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор може да се използва незабавно без по-нататъшни приготовления при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане трябва да се приготвят намалени дози съгласно инструкциите по-долу.

За приготвяне на намалени дози при пациенти с изходен $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, погледнете Таблица 1 по-долу. Изтеглете указания обем Zometa инфузионен разтвор от бутилката и го заменете със същия обем стерилнен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза инжекционен разтвор.

Таблица 1 Приготвяне на намалени дози на Zometa 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

Изходен креатининов клирънс (ml/min)	Изтеглете следното количество Zometa инфузионен разтвор (ml)	Заменете със следното количество стерилнен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза инжекционен разтвор (ml)	Коригирана доза на золедреновата киселина (mg золедренова киселина в 100 ml) *
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

*Дозите са определени като е приета прицелна AUC от 0,66 (mg•hr/l) ($CL_{Cr} = 75$ ml/min). Намалените дози при пациенти с бъбречно увреждане се очаква да постигнат същата AUC както наблюдаваната при пациенти с креатининов клирънс 75 ml/min.

- Проучванията, проведени с няколко вида инфузионни системи от поливинилхлорид, полиетилен и полипропилен, не показват несъвместимост със Zometa.
- Тъй като липсват данни за съвместимостта на Zometa с други интравенозно прилагани вещества, Zometa не трябва да се смесва с други лекарства /вещества и винаги трябва да се прилага през отделен венозен път.

Как да се съхранява Zometa

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Zometa след срока на годност, отбелязан върху опаковката.
- Неотворената бутилка не изисква специални условия на съхранение.
- След отваряне на бутилката Zometa трябва да се използва незабавно, за да се избегне микробна контаминация.