

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една бутилка със 100 ml разтвор съдържа 4 mg золедронова киселина (zoledronic acid) (като монохидрат).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

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

Золедронова киселина medac трябва да се предписва и прилага на пациентите само от медицински специалисти с опит в прилагането на интравенозни бифосфонати. На пациентите, лекувани със Золедронова киселина medac, трябва да бъде дадена листовка и напомнящата карта на пациента.

#### Дозировка

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

*Възрастни и пациенти в старческа възраст*

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

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

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

### Лечение на ТИХ

#### *Възрастни и пациенти в старческа възраст*

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

### Бъбречно увреждане

#### *ТИХ:*

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

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

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

При пациенти с нормална бъбречна функция (дефинирана като CLcr  $> 60$  ml/min) золедронова киселина  $4$  mg/100 ml инфузионен разтвор може да се приложи директно без допълнително приготвяне. При пациенти с костни метастази и леко до умерено бъбречно увреждане преди започване на лечението, което за тази група се дефинира като CLcr 30-60 ml/min, се препоръчва следната доза на золедронова киселина (вж. също така точка 4.4):

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

\* 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 золедронова киселина и лечението трябва да бъде преустановено, ако бъбречната функция се влоши. В клиничните проучвания влошена бъбречна функция се дефинира както следва:

- За пациенти с нормален 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 золедронова киселина се започва отново само когато стойностите на креатинина се възстановят в рамките на  $10\%$  от изходните нива (вж. точка 4.4). Лечението със золедронова киселина трябва да се възстанови в същата доза, както преди прекратяване на лечението.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на 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 приложение.

Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml инфузионен разтвор трябва да се прилага като еднократна интравенозна инфузия в продължение на не по-малко от 15 минути.

При пациенти с нормална бъбречна функция, дефинирана като  $CL_{Cr} > 60 \text{ ml/min}$ , золедронова киселина 4 mg/100 ml инфузионен разтвор не трябва допълнително да се разрежда

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, се препоръчва намаляване на дозата на Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml инфузионен разтвор (вж. точка „Дозировка” по-горе и точка 4.4).

За да пригответе намалени дози за пациенти с изходен  $CL_{Cr} \leq 60 \text{ ml/min}$ , вижте Таблица 1 по-долу. Изтеглете от бутилката посочения обем Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml разтвор и го заместете 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 Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

Изходен креатининов клирънс (ml/min)	Изтеглете следното количество инфузионен разтвор на Золедронова киселина medac (ml)	Заменете със следното количество стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% глюкоза инжекционен разтвор (ml)	Коригирана доза (mg золедронова 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

Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml инфузионен разтвор не трябва да се смесва с други инфузионни разтвори и трябва да се прилага самостоятелно в отделна инфузионна линия.

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

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи

Преди прилагане на золедронова киселина пациентите трябва да бъдат оценени по отношение на адекватна хидратация.

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

След започване на лечението със золедронова киселина трябва внимателно да бъдат проследявани стандартните метаболитни параметри, свързани с хиперкалциемия, напр. серумни нива на калций, фосфати и магнезий. При поява на хипокалциемия, хипофосфатемия или хипомагнезиемия може да е необходим краткосрочен прием на хранителни добавки. Нелекуваните пациенти с хиперкалциемия обикновено имат известно влошаване на бъбречната функция, ето защо трябва да се има предвид внимателно проследяване на бъбречната функция.

При показания за остеопороза и за лечение на болест на Paget на костите има други лекарствени продукти, съдържащи золедренова киселина като активно вещество. Пациенти, които са на лечение със Золедренова киселина medac, не трябва да бъдат лекувани едновременно с такива лекарствени продукти или други бифосфонати, тъй като комбинираният ефект от двете вещества не е известен.

#### Бъбречна недостатъчност

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

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

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

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

#### Чернодробна недостатъчност

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

## Остеонекроза

### Остеонекроза на челюстта

Съобщени са нечести случаи на остеоонекроза на челюстта (ОНЧ) в клинични изпитвания и в постмаркетингови условия при пациенти, получаващи золедренова киселина.

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 на нов курс на лечение трябва да се отложат при пациентите с неизлекувани открити лезии на меките тъкани в устата, освен при спешните медицински случаи. Преди лечението с бифосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори се препоръчва стоматологичен преглед с подходящо превантивно зъболечение и индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

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 бифосфонат.
- Злокачествено заболяване, съпътстващи състояния (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), пушене.
- Съпътстващо лечение: химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата (вж. точка 4.5), лъчетерапия на врата и главата., кортикостероиди
- Анамнеза за заболяване на зъбите, лоша устна хигиена, заболяване на периодонта, инвазивни зъбни процедури (напр. екстракция на зъб) и лошо поставени изкуствени протези.

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да си правят рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават всякакви симптоми свързани с устната кухина, като разклатени зъби, болка или оток или незарастващи афти или секрет по време на лечението със Золедренова киселина medac. По време на лечението инвазивни зъбни процедури трябва да се извършват само след внимателна преценка и да се избягват скоро след приложението на золедренова киселина.

При пациенти, развиващи остеоонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати, стоматологична 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 остеоонекроза на челюстта.

Планът за лечение на пациенти, които развиват ОНЧ, трябва да бъде съставен в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит при ОНЧ. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението със золедренова киселина, докато състоянието отшуми и допринасящите рискови фактори бъдат смекчени, където това е възможно.

### Остеонекроза на други анатомични места

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

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

### Мускулно-скелетни болки

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

### Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по 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 золедренова киселина. 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 золедренова киселина с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипокалциемия, тъй като е възможно да имат синергично действие, водещо до тежка хипокалциемия (вж. точка 4.5). Необходимо е да се определят нивата на серумния калций и да се коригира хипокалциемията, преди започване на лечение със золедренова киселина. Пациентите трябва да получават достатъчно количество калций и витамин D под формата на хранителни добавки.

### Натрий

Золедренова киселина medac съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5      Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

В клинични проучвания золедренова киселина се прилага едновременно с често използвани противоракови препарати, диуретици, антибиотици и аналгетици, без да се изявяват клинично значими взаимодействия. Золедреновата 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 золедренова киселина се прилага с други потенциално

нефротоксични лекарствени продукти. Трябва да се обърне внимание на възможността за развитие на хипомагнезиемия по време на лечението.

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

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на золедронова киселина 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 золедронова киселина при бременни жени. Проучванията със золедронова киселина при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Золедронова киселина не трябва да се прилага по време на бременност. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване.

##### Кърмене

Не е известно дали золедроновата киселина се екскретира в кърмата. Золедронова киселина е противопоказана при кърмачки (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

Золедроновата 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 довежда до перипартална хипокалциемия, ефект на класа на бифосфонатите, дистокия и ранно прекратяване на проучването. Получените резултати изключват възможността за установяване на крайния ефект на золедроновата киселина върху фертилитета при хора.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

В рамките на три дни след прилагането на золедронова киселина се съобщава 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 золедронова киселина в рамките на одобрените показания: нарушение на бъбречната функция, остеонекроза на челюстта, острофазова реакция, хипокалциемия, предсърдно мъждене, анафилаксия, интерстициално белодробно заболяване. 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 продължително лечение с 4 mg золедронова киселина:



**Таблица 2**

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

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

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

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Нарушение на бъбречната функция

Золедронова киселина е свързана със съобщения за случаи на бъбречна дисфункция. В сборен анализ на данните за безопасност на золедронова киселина от проучвания по регистър за предотвратяването на свързани с костите инциденти при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, честотата на нежеланите събития, свързани с бъбречно увреждане, за които се подозира, че са свързани със золедронова киселина (нежелани реакции) е следната: мултиплен миелом (3,2%), рак на простатата (3,1%), рак на гърдата (4,3%), белодробни и други солидни тумори (3,2%). Факторите, които могат да допринесат за влошаване на бъбречната функция, включват дехидратация, предшестващо бъбречно увреждане, многократно провеждане на лечебни цикли със золедронова киселина 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 единична доза от 4 mg золедронова киселина (вж. точка 4.4).

##### Остеонекроза на челюстта

Съобщени са случаи на остеонекроза на челюстта, главно при пациенти с карциноми, лекувани с лекарствени продукти, които потискат костната резорбция, като например Золедронова киселина medac (вж. точка 4.4). Много от тези пациенти получават също химиотерапия и кортикостероиди и имат признаци на локална инфекция, включваща остеомиелит. По-голямата част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином след 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 золедронова киселина 5 mg веднъж годишно спрямо плацебо при лечението на постменопаузална остеопороза (ПМО), общата честота на случаите на предсърдно мъждене е 2,5% (96 от общо 3 862) и 1,9% (75 от общо 3 852) при пациентите, получаващи съответно золедронова киселина 5 mg и плацебо. За предсърдното мъждене като сериозна нежелана реакция се съобщава при 1,3% (51 от общо 3 862) и 0,6% (22 от общо 3 852) от пациентите, получаващи съответно золедронова киселина 5 mg и плацебо. Дисбалансът, наблюдаван при това проучване, не е бил наблюдаван при други проучвания със золедронова киселина, включително и тези със золедронова киселина 4 mg на всеки 3-4 седмици при

онкологично болни пациенти. Механизмът, на който се дължи по-честата поява на предсърдно мъждене единствено в това клинично проучване, не е известен.

#### Острофазова реакция

Тази нежелана лекарствена реакция представлява група симптоми, които включват висока температура, миалгия, главоболие, болка в крайниците, гадене, повръщане, диария, артралгия и артрит с последващ оток на ставите. Времето на появата им е  $\leq 3$  дни след прилагане на инфузията със золедренова киселина и се определя също така с понятия като „грипоподобни” или „последозови” симптоми.

#### Атипични фрактури на фемура

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

#### НЛР, свързани с хипокалциемия

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

Клиничният опит с остро предозиране със золедренова киселина е ограничен. Съобщава се за 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 се наблюдават 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

#### Механизъм на действие

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 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, антиангиогенна и противоболкова активност.
- *In vitro*: Потискане пролиферацията на остеобластите, директен цитостатичен и про-апоптотичен ефект спрямо туморните клетки, синергичен цитостатичен ефект с другите противоракови лекарствени продукти, противоадхезивна и антиинвазивна активност.

### Клинична ефикасност и безопасност

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

Първото рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване сравнява 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 заболеваемост. Множественият анализ на инцидентите показва намаляване на риска за развитие на ССИ с 36% в групата на 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, като 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 3.

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

**Таблица 3:** Резултати за ефикасност (пациенти с рак 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	
Медиана на времето до ССИ (дни)	488	321	NR	NR	NR	640
стойност на p	0,009		0,020		0,055	
Честота на скелетна заболяемост	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

\*\* Отнася се за всички скелетни инциденти, общия брой както и време до всеки инцидент по време на проучването

NR Не е достигнато

NA Неприложимо

**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>	
	золедророва киселина 4 mg	Плацебо	золедророва киселина 4 mg	Плацебо	золедророва 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	
Честота на скелетна заболяемост	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

\*\* Отнася се за всички скелетни инциденти, общия брой както и време до всеки инцидент по време на проучването

NR Не е достигнато

NA Неприложимо

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

**Таблица 5:** Резултати за ефикасност (пациенти с рак на гърдата и мултиплен миелом)

	Всеки ИСС (+ТИХ)		Фрактури*		Лъчетерапия на костите	
	золедренова киселина 4 mg	памидро нат 90 mg	золедренова киселина 4 mg	памидро нат90 mg	золедренова киселина 4 mg	памидронат 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	
Медианата на времето до ССИ (дни)	376	356	NR	714	NR	NR
стойност на p	0,151		0,672		0,026	
Честота на скелетна заболяемост	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

\*\* Отнася се за всички скелетни инциденти, общия брой както и време до всеки инцидент по време на проучването

NR Не е достигнато

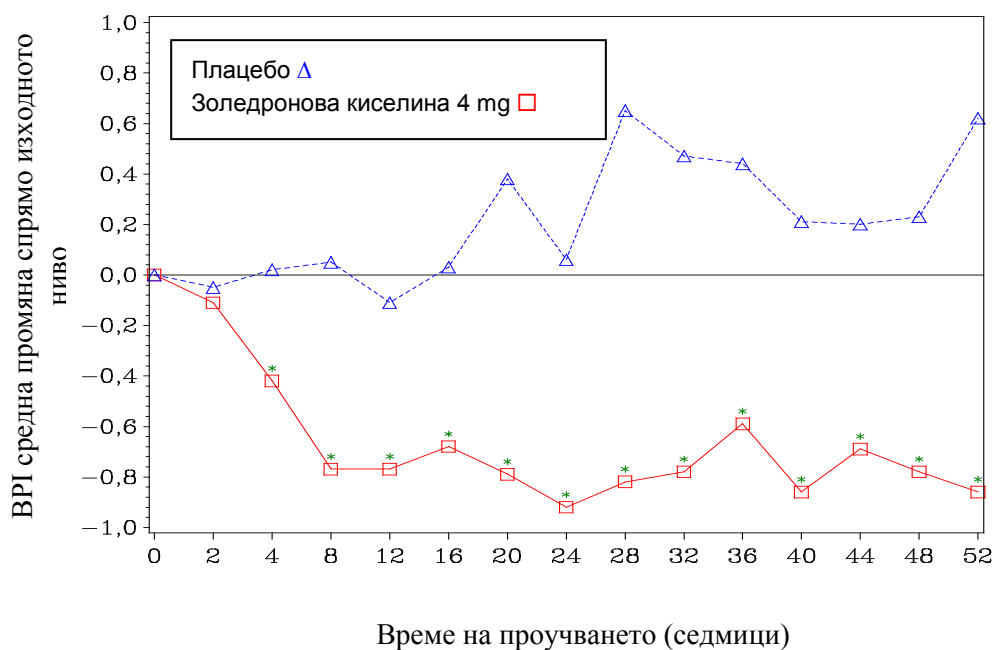
NA Неприложимо

Золедренова киселина 4 mg е проучена и при едно двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване при 228 пациента с документирани костни метастази в резултат на рак на гърдата, за да се оцени ефектът на 4 mg золедренова киселина върху честотата на поява на скелетно-свързани инциденти (ССИ), изчислена като общ брой ССИ (с изключение на хиперкалциемия и модифицирано в случай на предишна фрактура), разделен на общия рисков период. Пациентите получават или 4 mg золедренова киселина, или плацебо на всеки четири седмици в продължение на една година. Пациентите са разпределени по равно между лекуваните със золедренова киселина и с плацебо групи.

Честотата на ССИ (инциденти/човекогодина) е 0,628 за золедренова киселина и 1,096 за плацебо. Процентът 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 (p=0,007). Золедренова киселина 4 mg е довела до понижаване на риска от ССИ с 41% при анализа на многобройни инциденти (съотношение на риска=0,59, p=0,019) спрямо плацебо.

В групата на золедреновата киселина статистически значимо подобрение в измервателите за болка под формата на скор (според *Brief Pain Inventory*, BPI) се наблюдава след 4 седмици и във всеки последващ момент на измерване по време на проучването, когато се сравнява с плацебо (Фигура 1). Скорът за болка за золедреновата киселина е значително под изходното ниво и намалението на болката се придружава от тенденция за намален скор за аналгетиците.

**Фигура 1:** Средни промени в ВРІ скоровете спрямо изходното ниво. Статистически значими разлики се отчитат (\* $p < 0,05$ ) при сравнение между видовете терапия (4 mg золедронова киселина 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. Препоръчан 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 золедронова киселина спрямо памидронат 90 mg, резултатите от две водещи многоцентрови проучвания при пациенти с ТИХ са комбинирани в предварително планиран анализ. Налице е по-бързо нормализиране на нивата на коригирания серумен калций на 4 ден с 8 mg золедронова киселина и на 7 за 4 mg и 8 mg золедронова киселина. Наблюдавани са следните нива на отговор:

**Таблица 6:** Процент на напълно отговорилите на лечението според деня в комбинирани



проучвания за ТИХ

	Ден 4	Ден 7	Ден 10
Золедронова киселина 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Золедронова 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-нива 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 золедронова киселина спрямо 17 дни за тези, лекувани с памидронат 90 mg (p-нива: 0,001 за 4 mg или 0,007 за 8 mg золедронова киселина). Няма статистически значими разлики между двете дози золедронова киселина.

В клинични проучвания 69 пациенти, които имат рецидиви след или са рефрактерни към първоначалното лечение (золедронова киселина 4 mg, 8 mg или памидронат 90 mg), са лекувани отново с 8 mg золедронова киселина. 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 золедронова киселина.

В клиничните проучвания проведени, при пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), цялостният профил на безопасност сред трите терапевтични групи (золедронова 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 золедронова 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 золедронова киселина (до максимална единична доза 0,35 mg) на всеки 3 месеца, а пациентите на възраст от 3 до 17 години приемат 0,05 mg/kg золедронова киселина (до максимална единична 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 золедронова киселина, отвъд 12-месечния период на разширено лечение, при деца, които са били в продължение на една година на лечение със золедронова киселина или памидронат в хода на същинското проучване.

Първична крайна точка на проучването е процентната 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 24% (фемур) и 14% (тибия) от пациентите, лекувани със золедронова киселина пациенти, спрямо 12% и 5% от пациентите, лекувани с памидронат, с тежка остеогенезис имперфекта, независимо от типа на заболяването и причината, но общата честота на фрактурите е сравнима между пациентите на лечение със золедронова киселина и тези на памидронат: 43% (32/74) спрямо 41% (31/76). 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.

Типът 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 имперфекта<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Нежеланите реакции, възникващи с честота  $< 5\%$  са оценени клинично и е установено, че случаите са в съответствие с добре проучения профил на безопасност на золедроновата киселина (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 с референтния лекарствен продукт, съдържащ золедронена 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

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

### Разпределение

След започване на инфузията на золедронена 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.

### Елиминиране

Интравенозно приложената золедронова киселина се елиминира посредством трифазен процес: бързо бифазно изчерпване 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 са наблюдава кумулиране 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 площта под кривата на плазмената концентрация спрямо времето.

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

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

### Специални популации

#### Чернодробно увреждане

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 при животни <3% от приложената доза се установява във фецеса, предполагайки, че чернодробната функция не е от значение за фармакокинетиката на золедроновата киселина.

#### Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на золедроновата киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречният клирънс представлява  $75 \pm 33\%$  от креатининовия клирънс, който е средно  $84 \pm 29$  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 увреждане), съответстващият прогнозен 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).

#### 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 золедроновата 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

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

Най-често срещаната находка в проучванията с многократно прилагане 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 ефекти върху бъбреците са тесни в дългосрочно проучване при животни с парентерално многократно прилагане, но общите нива без нежелани реакции при единична доза (1,6 mg/kg) и проучванията за многократни дози със срок до един месец (0,06-0,6 mg/kg/ден) не указват ефект върху бъбреците при дози равни на или превишаващи най-високите планирани терапевтични дози при хора. Многократно приложение за по-дълъг период от време в рамките на най-високите планирани терапевтични дози при хора на золедронова киселина водят до токсикологични ефекти в други органи включително стомашно-чревен тракт, черен дроб, далак и бели дробове, и на инжекционните места.

#### Репродуктивна токсичност

Золедроновата 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 токсичност при майката. При плъхове се наблюдава дистокия при най-ниската изпитвана доза (0,01 mg/kg телесно тегло).

#### Мутагенност и канцерогенен потенциал

Золедроновата 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 същата инфузионна система.

### **6.3 Срок на годност**

Неотворена бутилка: 3 години.

След първоначално отваряне: химична и физична стабилност в периода на използване е демонстрирана за 4 дни при 2 – 8°C и 25°C.

Химична и физична стабилност в периода на използване е демонстрирана за стъклени бутилки, инфузионни сакове и инфузионни системи от полиетилен, поливинилхлорид и полипропилен (предварително напълнени с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% (т./об.) глюкозен разтвор) за 96 часа при 2-8°C и 25°C.

След първоначално отваряне и разреждане: От микробиологична гледна точка лекарственият продукт 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 е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се замразява.

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

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от безцветно стъкло тип I с покрита с флуорополимер халобутилова каучукова запушалка и отчупваща се алуминиева капачка.

Всеки флакон съдържа 100 ml разтвор.

Золедронова киселина medac се предлага в опаковки, съдържащи 1 бутилка или групови опаковки с 4 картонени кутии, всяка съдържаща по 1 бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Допълнителна информация относно употребата на Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml инфузионен разтвор, включително указания за приготвяне на намалени дози с използване на готова за употреба бутилка Золедронова киселина medac, 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 бистър разтвор, при който не се наблюдават видими частици или промяна в цвета.

Медицинските специалисти трябва да са информирани да не изхвърлят неизползвани количества Золедронова киселина medac 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**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel

Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/779/004

EU/1/12/779/005

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

Дата на първо разрешаване: 03 август 2012 г

Дата на последно подновяване: 28 април 2017 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

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

## **B. 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).

## **B. 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**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 1 БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

золедронова киселина

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

Една бутилка съдържа 4 mg золедронова киселина (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор.

1 бутилка от 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:

Прочетете листовката за срока на годност на лекарствения продукт след първоначално отваряне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се замразява.

**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**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/779/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА 1 БУТИЛКА КАТО ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА,  
СЪДЪРЖАЩА 4 БУТИЛКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

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

Една бутилка съдържа 4 mg золедронова киселина (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор.

1 бутилка от 100 ml. Компонент на групова опаковка. Не може да се продава поотделно.

**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:  
Прочетете листовката за срока на годност на лекарствения продукт след първоначално отваряне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се замразява.

**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**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/779/005

**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.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

золедронова киселина

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

Една бутилка съдържа 4 mg золедронова киселина (като монохидрат).

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: манитол, натриев цитрат, 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**

Да не се замразява.

**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**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/779/004  
EU/1/12/779/005

**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.



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ГРУПОВИ ОПАКОВКИ С 4 БУТИЛКИ, ОПАКОВАНИ В ПРОЗРАЧНО ФОЛИО (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml инфузионен разтвор

золедронова киселина

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

Една бутилка съдържа 4 mg золедронова киселина (като монохидрат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор.

Групова опаковка: 4 x 1 бутилка от 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**

Да не се замразява.

**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**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/779/005

**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

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

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

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Золедронова киселина medac и за какво се използва

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

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

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

Спазвайте внимателно всички инструкции, дадени Ви от Вашия лекар.

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

#### Не трябва да Ви бъде прилагана Золедронова киселина medac:

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

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Золедронова киселина medac, ако:

- имате или сте имали **проблем с бъбреците**
- имате или сте имали **болка, подуване или сковаване** на челюстта или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб. Вашият лекар може да препоръча стоматологичен преглед преди да започнете лечение със Золедронова киселина medac.
- провеждате **зъблечение** или Ви предстои оперативна намеса в областта на зъбите, трябва да кажете на Вашия стоматолог, че провеждате лечение със Золедронова киселина medac и уведомете Вашия лекар за стоматологичното лечение.

Докато сте на лечение със Золедронова киселина medac, трябва да поддържате добра устна хигиена (включително редовно миене на зъбите) и да провеждате рутинни стоматологични прегледи.

Обърнете се незабавно към Вашия лекар или стоматолог, ако получите някакви проблеми с устата или зъбите, като разклатени зъби, болка или оток, незарастващи афти или секрет, тъй като това може да са признаци на заболяване, наречено остеонекроза на челюстта.

Пациентите, подложени на химиотерапия и/или лъчелечение, приемат стероиди, които са подложени на оперативна намеса в областта на зъбите, които не получават рутинни стоматологични грижи, имат заболяване на венците, които са пушачи или преди това са били лекувани с бифосфонат (използван за лечение или профилактика на костни нарушения), могат да имат по-висок риск от развитие на остеонекроза на челюстта.

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

### **Пациенти на възраст 65 и повече години**

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

### **Деца и юноши**

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

### **Други лекарства и Золедронова киселина medac**

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

- 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, засягащ костите) или някое друго лекарство, за което е известно, че може да увреди бъбреците.
- Други лекарства, които също съдържат золедронова киселина и се използват за лечение на остеопороза и други неракови заболявания на костите, или други бифосфонати, тъй като комбинираният ефект от прилагането на тези лекарства едновременно със

Золедронова киселина medac не е известен.

- Антиангиогенни лекарства (използвани за лечение на рак), тъй като комбинирането им със золедронова киселина е свързано с повишен риск от развитие на остеонекроза на челюстта (ОНЧ).

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна, не трябва да Ви бъде прилагана Золедронова киселина medac. Трябва да кажете на Вашия лекар ако сте, или смятате, че може да сте бременна.

Ако кърмите, не трябва да Ви бъде прилагана Золедронова киселина medac.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

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

### **Золедронова киселина medac съдържа натрий**

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

## **3. Как да използвате Золедронова киселина medac**

- Золедронова киселина medac 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 Золедронова киселина medac 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 Золедронова киселина medac**

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

### **Как се прилага Золедронова киселина medac**

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

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 Золедронова киселина medac**

Ако сте получили по-високи дози от препоръчителните, 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, трябва да кажете на 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 устата или челюстта, секрет, скованост или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб. Това може да са признаци на костно увреждане на челюстта (остеонекроза). Ако получите подобни симптоми, докато сте на лечение със Золедронова киселина medac или след спиране на лечението, трябва да кажете незабавно на Вашия лекар и зъболекар.
- Неправилен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене) е наблюдаван при пациенти, при които се прилага золедронова киселина за лечение на постменопаузална остеопороза. До момента не е ясно, дали золедроновата киселина е причина за този неправилен сърдечен ритъм, но Вие трябва да информирате Вашия лекар, ако получите такива симптоми след прилагане на золедронова киселина.
- Тежка алергична реакция: недостиг на въздух, оток, предимно в областта на лицето и гърлото.

##### **Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души**

- Като последица от ниските нива на калций: неправилен 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. Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми като например новопоявили се или влошаващи се болки, болка или скованост по време на лечението със Золедронова киселина medac или след спиране на лечението.

**Трябва да кажете на 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 грипopodobни симптоми, включващи висока температура, умора, слабост, сънливост, втрисане и болки в костите, ставите и/или 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, нарушения на съня, нарушения на вкуса, треперене, изтръпване или скованост на дланите или стъпалата, диария, 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 теллото.
- Повишено изпотяване.
- Сънливост.
- Замъглено зрение, сълзене от окото, чувствителност на окото към светлина.
- Внезапно чувство на студ с примаяване, отпуснатост или колапс.
- Затруднено дишане с хрипове или кашлица.
- Уртикария.

### **Редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 души**

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

### **Много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 души**

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

### **Съобщаване на нежелани реакции**

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

## **5. Как да съхранявате Золедронова киселина medac**

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра знае как се съхранява Золедронова киселина medac правилно (вижте точка 6).



След първоначално отваряне Золедронова киселина medac инфузионен разтвор трябва .б.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 Золедронова киселина medac**

- Активно вещество: золедронова киселина. Една бутилка съдържа 4 mg золедронова киселина.
- Други съставки: манитол, натриев цитрат, вода за инжекции.

### **Как изглежда Золедронова киселина medac и какво съдържа опаковката**

Золедронова киселина medac се предлага под формата на 100 ml инфузионен разтвор в бутилки от безцветно стъкло (тип I) с гумени запушалки (халобутил, покрити с флуорополимер) и алуминиеви отчупващи се обкатки. Една бутилка съдържа 100 ml разтвор.

Золедронова киселина medac се предлага под формата на опаковки, съдържащи по 1 бутилка или групови опаковки от по 4 опаковки, всяка от които съдържаща по 1 бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител medac**

Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

### **Други източници на информация**

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

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

### **Как се приготвя и прилага Золедронова киселина medac**

- Золедронова киселина medac 4 mg/100 ml инфузионен разтвор съдържа 4 mg золедронова киселина в 100 ml разтвор за инфузия за незабавно употреба при пациенти с нормална бъбречна функция.
- Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли. Трябва да се използва само бистър разтвор, при който не се наблюдават видими частици или промяна в цвета. По време на приготвянето на инфузията трябва да се използва асептична техника.
- От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно след първоначално отваряне. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура 2°C – 8°C, освен ако разреждането не се осъществява при контролирани и валидирани асептично условия. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се остави да достигне стайна температура преди да бъде приложен.

- Разтворът, съдържащ золедронова 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 линия. Статусът на хидратация на пациентите трябва да бъде оценен преди и след приложението на Золедронова киселина medac, за да се гарантира, че са добре хидратирани.
- Золедронова киселина medac 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 Золедронова киселина medac инфузионен разтвор от бутилката и го заменете със същия обем стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% (т./об.) глюкоза инжекционен разтвор.

**Не смесвайте Золедронова киселина medac с други разтвори, съдържащи калций или двувалентни катиони, като разтвор на Рингер лактат.**

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

Изходен креатининов клирънс (ml/min)	Изтеглете следното количество Золедронова киселина medac 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 (mg золедронова 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 със стъклени бутилки, няколко вида инфузионни сакове и инфузионни системи от поливинилхлорид, полиетилен и полипропилен (предварително напълнени с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% (т./об.) глюкозен разтвор), не показват несъвместимост със золедронова киселина.
- Тъй като липсват данни за съвместимостта на Золедронова киселина medac с други интравенозно прилагани вещества, Золедронова киселина medac не трябва да се смесва с други лекарства/вещества и винаги трябва да се прилага през отделен венозен път.

#### Как се съхранява Золедронова киселина medac

- Съхранявайте Золедронова киселина medac на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Золедронова киселина medac след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:”.
- За предпочитане е вече приготвеният инфузионен разтвор Золедронова киселина medac

да се използва незабавно. Ако разтворът не се използва незабавно, съхранението преди употреба е отговорност на потребителя и трябва да става в хладилник при 2 °C – 8 °C.

- Общото времетраене на разреждането, съхранението в хладилника и до края на приложението не трябва да надвишава 96 часа.
- Да не се замразява.