

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Един ml концентрат съдържа 0,8 mg золедронова киселина (zoledronic acid), 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

Золедронова киселина Mylan трябва да се предписва и прилага само от медицински специалисти с опит в прилагането на интравенозни бисфосфонати. Пациентите, лекувани със Золедронова киселина Mylan, 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 золедронова киселина на всеки 3 до 4 седмици.

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

При решението 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 калций в серума  $\geq 12,0$  mg/dl или  $3,0$  mmol/l) е  $4$  mg золедренова киселина еднократно.

#### *Бъбречно увреждане*

##### *ТИХ:*

Лечение със золедренова киселина при пациенти с ТИХ със съпътстващо тежко нарушение на бъбречната функция трябва да се има предвид само след оценка на рисковете и ползите от лечението. Пациентите със стойности на креатинин в серума  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  или  $> 4,5$  mg/dl са били изключвани от клиничните проучвания. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с ТИХ и стойности на креатинин в серума  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  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 золедренова киселина при пациенти с мултиплен миелом или метастатични костни лезии от солидни тумори трябва да бъдат определени креатинина в серума и креатининовия клирънс (CLcr). CLcr се изчислява от креатинина в серума чрез формулата на Cockcroft-Gault. Золедренова 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 със золедренова киселина, пациентите със стойности на креатинина в серума  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  или  $> 3,0$  mg/dl са били изключвани.

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

<b>Изходен клирънс на креатинина (ml/min)</b>	<b>Препоръчвана доза золедренова киселина*</b>
$> 60$	$4,0$ 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, стойностите на креатинина в серума трябва да се определят преди всяко прилагане на золедренова 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 нормални стойности на креатинин в серума ( $< 1,4$  mg/dl или  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), покачване с  $0,5$  mg/dl или  $44$   $\mu\text{mol/l}$ ;
- За пациенти със повишени стойности на креатинин в серума ( $> 1,4$  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 золедренова киселина се започваше отново само когато стойностите на креатинина се възстановяваха в рамките на  $10\%$  от изходните стойности (вж. точка 4.4). Лечението със золедренова киселина 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 представен в точка 5.1, но препоръки за дозировката не може да бъдат дадени.

### Начин на приложение

#### Интравенозно положение

Золедронова киселина Mylan 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор, допълнителни 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 увреждане на бъбреците в лека до умерена степен, се препоръчва намаляване на дозата на золедроновата киселина (вж. точка „Дозировка” по-горе и точка 4.4).

### Инструкция за приготвяне на намалени дози Золедронова киселина Mylan

Изтеглете подходящия обем от концентрата според нуждата, както следва:

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

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6. Изтегленото количество от концентрата трябва да се разрези в 100 ml стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% (т/об) разтвор на глюкоза. Дозата трябва да се приложи като еднократна интравенозна инфузия в продължение на поне 15 минути.

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

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

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други бисфосфонати 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 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 золедронова киселина трябва внимателно да бъдат проследявани стандартните метаболитни параметри свързани с хиперкалциемия, напр. Стойностите на калций, фосфати и магнезий в серума. 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.

Золедронова киселина Mylan съдържа същото активно вещество, като други лекарствени продукти показани за лечение на остеопораза и болестта на Paget на костите. Пациенти, които са на лечение със Золедронова киселина Mylan не трябва да бъдат лекувани с такива лекарствени продукти или други бисфосфонати по същото време, тъй като комбинираният ефект от тези продукти 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 золедронова киселина спрямо възможните рискове.

При вземане 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.

Приложението на золедронова киселина се свързва със съобщения за бъбречна дисфункция. Факторите, които може да повишат потенциала за влошаване на бъбречната функция включват дехидратация, предхождащо бъбречно увреждане, многократни цикли на лечение със золедронова киселина и други бисфосфонати, също така и приложение на други нефротоксични лекарствени продукти. Въпреки че, рискът се намалява при доза на золедроновата киселина от 4 mg приложена за повече от 15 минути, все още съществува възможност да настъпи влошаване на бъбречната функция. Има съобщения за влошаване на бъбречната функция, прогресираща до бъбречната недостатъчност и диализа, при пациенти след началната доза или еднократно прилагане на 4 mg золедронова киселина. Покачване на креатинина в серума, макар и по-рядко, също настъпва при някои пациенти, при които золедронова киселина се прилага хронично в препоръчителната доза за предотвратяване на скелетно свързани инциденти.

Преди всяка следваща доза золедронова киселина трябва да се определят стойностите на креатинина в серума на пациента. При започване на лечението при пациенти с костни метастази, с увреждане на бъбреците в лека до умерена степен, се препоръчват по-ниски дози золедронова киселина. При пациенти, при които по време на лечението бъбречната функция се влошава, терапията със золедронова киселина трябва да бъде прекратена. Лечението със золедронова киселина трябва да се поднови само когато стойността на креатинина в серума достигне 10% спрямо изходната. При подновяване на лечението золедронова киселина 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 тежко изходно бъбречно увреждане (в клиничните проучвания дефинирано като креатинин в серума  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  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 золедроновата киселина не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

### Чернодробна недостатъчност

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

### Остеонекроза

#### Остеонекроза на челюстта

В клиничните изпитвания при пациенти, приемащи золедронова киселина 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 бисфосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори.

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

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

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да ходят редовно на стоматологични прегледи и да съобщават незабавно, ако се появят някакви симптоми от страна на устната кухина, като клатещи се зъби, болка или подуване, или неоздравяващи разязвявания или наличие на секречия, по време на лечението със Золедронова киселина Mylan.

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, които развиват остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати хирургичната стоматология може да обостри състоянието им. При пациенти с показания за стоматологични процедури няма налични данни подкрепящи дали прекратяване на лечението с бифосфонати 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 золедронова киселина, докато състоянието претърпи обратно развитие, а съпътстващите рискови фактори бъдат намалени, когато е възможно.

#### Остеонекроза на други анатомични места

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

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

#### Мускулно-скелетна болка

В пост-маркетинговия опит са съобщавани тежки и понякога инвалидизиращи костни, ставни и/или мускулни болки при пациенти, приемащи золедронова 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 облекчаваха след спиране на лечението. При част от пациентите симптомите се появяваха отново след като възобновяване на лечението със золедронова киселина или с друг бифосфонат.

#### Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при лечение с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или коси 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 двустранни. Поради това при пациенти лекувани с бисфосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също, че тези фрактури трудно се възстановяват. Трябва да се обмисли прекратяване на терапията с бисфосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

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

#### Хипокалциемия

Съобщава се за случаи на хипокалциемия при пациенти, лекувани със золедронова 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 золедронова 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 золедронова киселина. Пациентите трябва да получават достатъчно количество калций и витамин D под формата на хранителни добавки.

#### Золедронова киселина Mylan съдържа натрий

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

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

В клинични проучвания, золедронова киселина е прилагана едновременно с често използвани противотуморни продукти, диуретици, антибиотици и аналгетици без да са се проявили 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 клинични взаимодействия.

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

Необходимо е внимание, когато золедронова 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 мултипен 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 използва при бременност. Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване.

##### Кърмене

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

##### Фертилитет

Золедроновата киселина беше оценявана при плъхове за потенциални нежелани ефекти върху фертилитета на родителската и F1 генерацията. Резултатът е бил усилване на фармакологичните ефекти, свързано вероятно с инхибиране на усвояването на калциевите съединенията в костите, което е довело до перипартална хипокалциемия, ефект на класа на бисфосфонатите, 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, може да повлияе върху способността за шофиране или работа с машини, поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на Золедронова киселина Mylan при шофиране и при работа с машини.

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

##### Резюме на профила на безопасност

В рамките на три дни след прилагането на золедронова киселина 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 отзвучават 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, интерстициална белодробна болест. Честотата на всеки от тези идентифицирани рискове е представена в Таблица 1.

##### Таблично представяне на нежеланите реакции

Представените в таблица 1 нежелани реакции, са съобщавани при клинични проучвания и от постмаркетингови данни предимно при хронично лечение с 4 mg золедронова киселина:



**Таблица 1**

Нежеланите реакции са представени в зависимост от честотата, в началото най-често съобщаваните, като е използвана следната 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 (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

<b><i>Нарушения на кръвта и лимфна система</i></b>	
Чести:	Анемия
Нечести:	Тромбоцитопения, левкопения
Редки:	Панцитопения
<b><i>Нарушения на имунната система</i></b>	
Нечести:	Реакции на свръхчувствителност
Редки:	Ангioneвротичен оток
<b><i>Психични нарушения</i></b>	
Нечести:	Тревожност, нарушение на съня
Редки:	Обърканост
<b><i>Нарушения на нервната система</i></b>	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, парестезии, дисгеузия, хипоестезия, хиперестезия, тремор, сънливост
Много редки:	Конвулсии, хипоестезия и тетания (вследствие на хипокалциемия)
<b><i>Нарушения на очите</i></b>	
Чести:	Конюнктивит
Нечести:	Замъглено виждане, склерит и възпаление на орбитата
Редки:	Увеит
Много редки:	Еписклерит
<b><i>Сърдечни нарушения</i></b>	
Нечести:	Хипертензия, хипотензия, предсърдно мъждене, хипотензия водеща до синкоп или циркулаторен колапс
Редки:	Брадикардия, сърдечна аритмия (вследствие на хипокалциемия)
<b><i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i></b>	
Нечести:	Диспнея, кашлица, бронхоконстрикция
Редки:	Интерстициално белодробно заболяване
<b><i>Стомашно-чревни нарушения</i></b>	
Чести:	Гадене, повръщане, намален апетит
Нечести:	Диария, запек, коремни болки, диспепсия, стоматит, сухота в устата
<b><i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i></b>	
Нечести:	Сърбеж, обрив (включително еритемен и макуларен обрив), повишено потоотделяне

<b><i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i></b>		
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
<b><i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i></b>		
Чести:		Бъбречно увреждане
Нечести:		Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
Редки:		Придобит синдром на Fanconi
<b><i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i></b>		
Чести:		Фебрилитет, грипоподобен 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 острофазова реакция
<b><i>Изследвания</i></b>		
Много чести:		Хипофосфатемия
Чести:		Повишени стойности на креатинин и урея в кръвта, хипокалциемия
Нечести:		Хипомагнезиемия, хипокалиемия
Редки:		Хиперкалиемия, хипернатриемия

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Нарушение на бъбречната функция*

Приложението на золедронова киселина се свързва със съобщения за случаи на бъбречна дисфункция. При обобщен анализ на данните за безопасност на золедронова киселина от проучвания по регистър за предотвратяването на свързани с костите инциденти (СКИ) при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, честотата на нежеланите събития, свързани с бъбречно увреждане, за които се подозира, че са свързани със золедронова киселина (нежелани реакции) е следната: мултиплен миелом (3,2%), рак на простатата (3,1%), рак на гърдата (4,3%), белодробни и други солидни тумори (3,2%). Факторите, които може да допринесат за влошаване на бъбречната функция включват дехидратация, предшестващо бъбречно увреждане, многократно провеждане на лечебни цикли със золедронова киселина или други бисфосфонати, едновременна употреба с нефротоксични лекарствени продукти или прилагане на инфузията за по-кратко време от препоръчаното. Съобщава се за влошаване на бъбречната функция, прогресираща до бъбречна недостатъчност и диализа при прилагане на началната доза или при еднократно прилагане на 4 mg золедронова киселина (вж. точка 4.4).

### Остеонекроза на челюстта

Съобщени са случаи на остеоонекроза на челюстта, главно при пациенти с карцином лекувани с лекарствени продукти, които потискат костната резорбция, като например золедренова киселина (вж. точка 4.4). При много от тези пациенти се прилага химиотерапия и кортикостероиди и имаха белези на локална инфекция, включваща остеомиелит. По-голямата част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином, на които е проведена екстракция на зъб или друг вид хирургично стоматологично лечение.

### Предсърдно мъждене

При едно 3-годишно, рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване, оценяващо 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 беше 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 съобщаваше 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 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 реакция се състои от редица от симптоми, която включва висока температура, миалгия, главоболие, болка в крайниците, гадене, повръщане, диария, артралгия и артрит с последващ оток на ставите. Времето на появата ѝ е  $\leq 3$  дни след прилагане на инфузията със золедренова киселина и се определя също така с понятия като „грипоподобни” или „постдозови” 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 реакция при клас бисфосфонати).

### 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 са били наблюдавани нарушения на бъбречната функция (включително бъбречна недостатъчност) и отклонения в стойностите на електролитите в серума

(включително 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 заболявания на костите, бисфосфонати, АТС код: M05BA08

Золедроновата киселина принадлежи към групата на бисфосфонатите и действа предимно върху костта. Тя е инхибитор на остеокластната костна резорбция.

Селективното действие на бисфосфонатите 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 подтиска костната резорбция без да повлиява неблагоприятно образуването, минерализацията или механичните свойства на костта.

В допълнение към мощното си подтискане на костната резорбция, золедроновата киселина също така притежава някои антитуморни свойства, които биха могли да допринесат за нейната цялостна ефикасност в лечението на метастатичната болест на костта. Демонстрирани в предклинични проучвания са следните свойства:

- *In vivo*: Потискане на остеокластната костна резорбция, нарушаваща микрообкръжението на костния мозък, което го прави по-малко проводим за растежа на туморните клетки, анти-ангиогенетична и противоболкова активност.
- *In vitro*: Потискане пролиферацията на остеобластите, директна цитостатична и про-апоптогична активност спрямо туморните клетки, синергичен цитостатичен ефект с другите противотуморни лекарствени продукти, противoadхезивна и антиинвазивна активност.

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

Първото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване сравняваше 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 получили поне един епизод на скелетно свързан инцидент (ССИ), 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, сравнение с плацебо. Пациентите получаващи золедронова киселина 4 mg съобщават за по-малко засилване на болката, 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 бяха по-слабо изразени при пациенти с бластни лезии. Резултатите за ефикасност са представени в таблица 2.

Във второ проучване включващо солидни тумори различни от рака на гърда или простата, золедронова 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, 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	
Степен 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, общия брой, както и време 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 или 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, общия брой както и време до всеки инцидент по време на проучването  
 NR Не е достигнато  
 NA Не е приложимо

В рандомизирано, двойно-сляпо във фаза III клинично проучване при пациенти с мултиплен миелом или карцином на гърдата с поне една костна лезия бяха сравнявани золедронова киселина 4 mg или 90 mg памидронат прилагани всеки 3 до 4 седмици. Резултатите показват, че золедронова киселина 4 mg има сравнима ефикасност спрямо 90 mg памидронат по отношение предпазване от ССИ. Множественият анализ на инцидентите показва значимо намаляване на риска при 16% от пациентите, лекувани със золедронова киселина 4 mg, 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 (+ГИХ)		Фрактури*		Лъчетерапия на костите	
	золедронова киселина 4 mg	Памидронат 90 mg	золедронова киселина 4 mg	Памидронат 90 mg	золедронова 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	
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

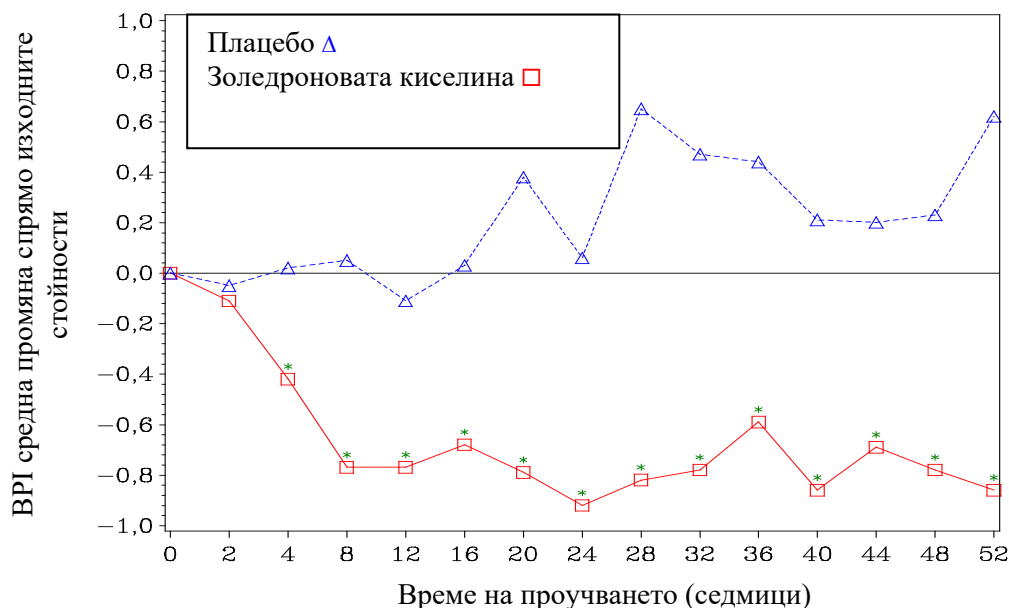
\*\* Отчети за всички скелетни инциденти, общия брой както и време до всеки инцидент по време на проучването  
 NR Не е достигнато

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

Съотношението ССИ беше 0,628 за золедронова киселина и 1,096 за плацебо. Съотношението на пациентите с поне едно ССИ (с изключение на хиперкалциемия) беше 29,8% в групата, лекувана със золедронова киселина спрямо 49,6% при плацебо групата (p=0,003). Медианата на времето до настъпване на първо ССИ не е постигнато в групата на золедроновата киселина в края на проучването и е значително по-дълго, сравнение с плацебо (p=0,007). Золедроновата 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, статистически значимо подобрение в скората за болка (според *Brief Pain Inventory*, BPI) беше 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 золедронова киселина беше значително под изходната стойност и намалението на болката се придружава от тенденция за намален скор при аналгетиците.

**Фигура 1: Средни промени в BPI 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 остеоκласт-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 калций в серума и намаляване на екскрецията на калций с урината. Във фаза I проучвания за установяване на дозата при пациенти с лека до умерено изразена тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), ефективните проучвани дози бяха 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 мултицентрови проучвания при пациенти с ТИХ бяха комбинирани в предварително планиран анализ. Налице беше по-бързо нормализиране на стойностите на коригирания калций в серума на 4 ден за золедронова киселина 8 mg и на 7 за 4 mg и 8 mg золедронова киселина. Наблюдавани бяха следните стойности на отговор:

**Таблица 5:** Процент на напълно отговорилите на лечението според деня в комбинираните 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-стойност, сравнение с памидронат.			

Медианата на времето за достигане на нормокалциемия беше 4 дни. Медианата на времето до рецидив (покачване на албумин-коригирания калций в серума  $\geq 2,9$  mmol/l) беше 30 до 40 дни за пациентите, лекувани със золедронова киселина спрямо 17 дни за тези, лекувани с памидронат 90 mg (p-стойности: 0,001 за 4 mg или 0,007 за 8 mg золедронова киселина).

Нямаше статистически значими разлики между двете дози золедронова киселина.

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

В клинични 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) беше сходен 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 от интравенозно приложената золедронова киселина при лечение на педиатрични пациенти (1 до 17-годишна възраст) с тежка остеогенезис имперфекта (тип I, III и IV) бяха сравнени с интравенозно приложение на памидронат в хода на едно международно, многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване със 74 и 76 пациенти съответно във всяка терапевтична група. Проучваният лечебен период беше 12 месеца, предшестван от 4- до 9-седмичен скринингов период, по време на който в продължение на поне 2 седмици бяха приемани добавки с витамин D и елементарен калций. В хода на клиничната програма пациентите на възраст от 1 до < 3 години приемаха 0,025 mg/kg золедронова киселина (до максимална еднократна доза 0,35 mg) на всеки 3 месеца, а пациентите на възраст от 3 до 17 години приемаха 0,05 mg/kg золедронова киселина (до максимална еднократна доза 0,83 mg) на всеки 3 месеца. Проведено беше и едно допълнително проучване с цел изследване на дългосрочния общ и бъбречен профил на безопасност на приложената веднъж или два пъти годишно золедронова киселина, след 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 била процента промяна в костната минерална плътност (КМП) на лумбалните прешлени след 12-месечно лечение. Получените резултати по отношение на КМП бяха подобни, но дизайнът на проучването не е достатъчно добър, за да се докаже не по-малката ефикасност на золедроновата киселина. По-специално липсваха 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 беше сравнима между пациентите на лечение със золедронова 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, бяха 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 (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

**Таблица 6:** 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:	Повръщане, гадене
Чести:	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:	Пирексия, умора
Чести:	Острофазови реакции, болка
<b>Изследвания</b>	
Много чести:	Хипокалциемия
Чести:	Хипофосфатемия

<sup>1</sup>Нежеланите реакции, проявяващи се с честота  $< 5\%$  бяха оценени клинично и бе 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 да е свързана с по-силно изразен риск от развитие на острофазови реакции, хипокалциемия и необяснима тахикардия сравнение с памидронат, но тази разлика по отношение на риска намаляваше с всяка следваща инфузия.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със золедронова 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 не са зависими от дозата.

След започване на инфузията на золедронова киселина, концентрациите на золедроновата киселина в плазмата се покачват бързо, достигайки своя максимум в края на инфузионния

период, последвано от бързо спадане до < 10% от максималните стойности след 4 часа и < 1% от максималните стойности след 24 часа, с последващ продължителен период на много ниски концентрации непревишаващи 0,1% от максималните стойности, 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 беше наблюдавано 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 зоната под кривата на концентрация в плазмата спрямо времето.

Аналогично както се наблюдава и при другите бисфосфонати, 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 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 предсказан клирънс на золедроновата киселина би бил 37% или съответно 72%, от този на пациентите с креатининов клирънс 84 ml/min. Има 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 дозиране mg/kg. 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 беше 10 mg/kg телесно тегло при мишки и 0,6 mg/kg при плъхове.

### Субхронична и хронична токсичност

Золедроновата киселина се понасяше добре когато се прилагаше 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 понасяше добре.

Най-често срещаната находка в проучванията с повтарящи се дози се състоеше 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 бяха 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 с многократни дози със срок до един месец (0,06-0,6 mg/kg/ден) не указват бъбречни ефекти 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 на золедронова киселина при хора водят до токсикологични ефекти в други органи включително стомашно-чревен тракт, черен дроб, далак и бели дробове, и на местата на инжектиране.

### Репродуктивна токсичност

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

### Мутагенност и карциногенен потенциал

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Натриев цитрат  
Натриев хидроксид  
Хлороводородна киселина  
Вода за инжекции

### **6.2. Несъвместимости**

За избягване на възможни несъвместимости, Золедронова киселина Mylan концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с калций или други инфузионни разтвори, съдържащи двувалентни катиони, като разтвор на Ringer лактат, а трябва да се прилага самостоятелно в отделна система за инфузия.

Проучвания с полиолефинови сакове (предварително напълнени с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза), не показаха несъвместимост със Золедронова киселина Mylan.

### **6.3. Срок на годност**

2 години.

След разреждане: Доказана е химична и физична стабилност за 48 часа при 2°C-8°C и при 25°C след разреждане в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза (минимална концентрация: 3 mg/100 ml; максимална концентрация: 4 mg/100 ml).

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 е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се темперира 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 разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

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

Флакон 15 ml от безцветно стъкло, хидростатичен клас I с бромобутилова каучукова запушалка, с алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче. Всеки флакон съдържаща 5 ml концентрат.

Опаковки, съдържащи 1, 4 или 10 флакона или групова опаковка, съдържаща 4 (4 кутии по 1) флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

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

По време на приготвяне на разтвора трябва да се спазват асептични техники. Само за еднократна употреба.

Трябва да се използват само бистри разтвори, без видими частици или промяна в цвета на разтвора.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

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

EU/1/12/786/001-004

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

Дата на първо разрешаване: 23.08.2012 г.  
Дата на последно подновяване: 24.05.2017

**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

NIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.  
Estrada do Rio da M6, n°8  
8-A e 8-B, Fervença  
Terrugem SNT, 2705-906  
Португалия

VIATRIS SANTE  
1 Rue de Turin,  
69007 Lyon  
Франция

STERISCIENCE Sp. z o.o.  
ul. Daniszewska 10  
03-230 Warszawa  
Полша

## **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**

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

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

**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**

**КУТИЯ НА 1 ФЛАКОН**  
**КУТИЯ НА 4 ФЛАКОНА**  
**КУТИЯ НА 10 ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също съдържа натриев цитрат, натриев хидроксид, хлороводородна киселина 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  
10 флакона с 5 ml

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

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

EU/1/12/786/001	1 флакон
EU/1/12/786/002	4 флакона
EU/1/12/786/003	10 флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**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 (БЕЗ BLUE BOX)  
КУТИЯ НА 1 ФЛАКОН, КАТО ЧАСТ ОТ ГРУПОВАТА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 4  
ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също съдържа натриев цитрат, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за  
инжекции.

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

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон с 5 ml. Част от групова опаковка. Не може да се продава отделно.

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

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

EU/1/12/786/004      Групова опаковка 4 (4 опаковки по 1) флакони

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**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  
(ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

**ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 4 ФЛАКОНА (4 ОПАКОВКИ ПО 1) ОБВИТИ В  
ПРОЗРАЧНО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

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

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

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също съдържа натриев цитрат, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за  
инжекции.

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

Концентрат за инфузионен разтвор

Групова опаковка 4 (4 опаковки по 1) флакони с 5 ml

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

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

EU/1/12/786/004      Групова опаковка 4 (4 опаковки по 1) флакони

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

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

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

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

PC:  
SN:  
NN:



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

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Золедронова киселина Mylan 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор  
Золедронова киселина  
За интравенозно приложение след разреждане.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Золедронова киселина Mylan 4 mg/5 ml с концентрат за инфузионен разтвор Золедронова киселина (Zoledronic acid)

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

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

#### Какво съдържа тази листовка

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

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

Активното вещество в Золедронова киселина Mylan е золедроновата киселина, която принадлежи към група вещества, наречени бисфосфонати. Золедроновата 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 стойността 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 Mylan

Спазвайте внимателно всички инструкции дадени Ви от Вашия лекар.

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

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

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

#### Предупреждения и предпазни мерки

**Говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Золедронова киселина Mylan:**

- ако имате или сте имали **проблем с бъбреците**.
- ако имате или сте имали **болка, подуване или сковане** 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 Золедронова киселина Мулан.

- ако провеждате **зъболечение** или Ви предстои хирургична стоматологична намеса, информирайте Вашия стоматолог, че се лекувате със Золедронова киселина Мулан и информирайте Вашия лекар относно провежданото зъболечение.

Докато провеждате лечение със Золедронова киселина Мулан, 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, или 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 бисфосфонати (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 стойности на калций в кръвта (хипокалциемия) понякога водят до поява на мускулни крампи, суха кожа и усещане за парене, които се съобщават при пациенти лекувани 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, информирайте Вашия лекар незабавно. Ако имате хипокалциемия, тя трябва да бъде коригирана, преди прилагане на първата доза золедронова киселина. Ще получите достатъчно калций и витамин D под формата на хранителни добавки.

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

Золедронова киселина Мулан може да се прилага на пациенти на възраст 65 и повече години. Няма доказателства, които да налагат някакви допълнителни предпазни мерка.

#### **Деца и юноши**

Золедронова киселина Мулан не се препоръчва за употреба при юноши и деца на възраст под 18 години.

#### **Други лекарства и Золедронова киселина Мулан**

Моля информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Особено важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате:

- Аминогликозиди (лекарства използвани 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 бисфосфонати може да причини прекалено понижаване на стойностите на калция в кръвта.
- Талидомид (лекарство, което се използва за лечение на определен вид рак на кръвта, ангажиращ костите) или всяко друго лекарство, за което е известно, че може да увреди бъбреците Ви.
- Други лекарства, които също съдържат золедронова киселина и се използват за лечение на остеопороза и други неракови заболявания на костите) или други бисфосфонати, тъй като комбинираният ефект от прилагането на тези лекарства едновременно със Золедронова киселина Мулан 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 Золедророва киселина Mylan. Информирайте Вашия лекар ако сте, или мислите, че може да сте бременна.

Ако кърмите, не трябва да Ви бъде прилагана Золедророва киселина Mylan.

Консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на всяко лекарство, докато сте бременна или кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

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

### **Золедророва киселина Mylan съдържа натрий.**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. на практика не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Золедророва киселина Mylan**

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

### **Какво количество Золедророва киселина Mylan се прилага**

- Обичайната еднократна доза е 4 mg золедророва киселина.
- Ако имате проблеми с бъбреците, Вашият лекар ще Ви предпише по-ниска доза в зависимост от тежестта на проблема.

### **Колко често се прилага Золедророва киселина Mylan**

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

### **Как се прилага Золедророва киселина Mylan**

- Золедророва киселина Mylan 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 стойности 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 Золедренова киселина Mylan**

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 електролитите в серума (например отклонения в стойностите на калций, фосфор и магнезий) и/или промени в бъбречната функция, включително тежко бъбречно нарушение. Ако стойността на калций стане прекалено ниска, 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 отзвучат след кратък период от време.

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

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

- Тежко бъбречно увреждане (обикновено се установява от лекуващия лекар с няколко специфични кръвни изследвания).
- Ниски стойности 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 Золедренова киселина Mylan 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 стойности 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 Золедренова киселина Mylan или след спиране на лечението.

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

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

- Ниски стойности на фосфати в кръвта.

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

- Главоболне и грипopodobни симптоми, включващи висока температура, умора, слабост, сънливост, втрисане и болки по костите, ставите и /или мускулите. В повечето случаи не е необходимо специфично лечение и симптомите отзвучават 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 левкоцити и тромбоцити.
- Ниски стойности 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 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).
- 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 областта на костите, ставите и/или мускулите, понякога инвалидизираща.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани 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 Mylan

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

## 6. Съдържание на опаковката и друга информация

### Какво съдържа Золедронова киселина Mylan

- Активното вещество золедронова киселина. Един флакон съдържа 4 mg золедронова киселина (като монохидрат).
- Другите съставки са: натриев цитрат, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за инжекции.

### Как изглежда Золедронова киселина Mylan и какво съдържа опаковката

Золедронова киселина Mylan е бистър и безцветен концентрат за инфузионен разтвор. Концентратът се предлага във флакон от прозрачно, безцветно стъкло с каучукова запушалка и пластмасово отчупващо се капаче.

Един флакон съдържа 5 ml концентрат.

Золедронова киселина Mylan се предлага в опаковки, съдържащи 1, 4 или 10 флакона или като групово опаковка, включваща 4 опаковки, всяка съдържаща 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Ирландия

### Производител

Hikma Farmacêutica S.A.  
Estrada do Rio da Mó, nº 8, 8-A e 8-B  
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906  
Португалия

### VIATRIS SANTE

1 Rue de Turin,  
69007 Lyon  
Франция

### STERISCIENCE Sp. z o.o.

ul. Daniszewska 10  
03-230 Warszawa  
Полша

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

### België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### Lietuva

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288



**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatris Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatris Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan B.V  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o  
Tel.: +48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatris d.o.o.  
Tel: +386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatris Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatris Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatris AB  
Tel: + 46 (08) 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

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

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

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

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

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

Инструкции за приготвяне на намалени дози Золедронова киселина Mylan:

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 разределеният 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. Доказана е химична и физична стабилност за 48 часа при 2°C-8°C и при 25°C след разреждане в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза (минимална концентрация: 3 mg/100 ml; максимална концентрация: 4 mg/100 ml).

- Разтворът, съдържащ золедронова киселина, се прилага като еднократна интравенозна инфузия в продължение на 15 минути, в отделна инфузионна система. Степента на хидратация на пациентите трябва да бъде оценена преди и след приложението на Золедронова киселина Mylan, за да се гарантира, че са добре хидратирани.
- Проучвания с полиолефинови сакове (предварително напълнени с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза), не показаха несъвместимост със Золедронова киселина Mylan.
- Тъй като липсват данни за съвместимостта на Золедронова киселина Mylan с други лекарства, прилагани интравенозно, Золедронова киселина Mylan не трябва да се смесва с други лекарствени продукти/вещества и винаги трябва да се прилага през отделна система за инфузия.

### **Как да се съхранява Золедронова киселина Mylan**

- Золедронова киселина Mylan трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Золедронова киселина Mylan след срока на годност, отбелязан върху флакона след „EXP” и върху картонената опаковката след „Годен до:”..
- Неотвореният флакон не изисква специални условия на съхранение.
- Условията на съхранение на разределения лекарствен продукт са представени по-горе в точка (вижте ” Как се приготвя и прилага Золедронова киселина Mylan”).