

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зомту 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
Zomtu 4 mg/5 ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 5 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 4 mg золедренова киселина (zoledronic acid), съответстващо на 4,254 mg золедренова киселина монохидрат (zolidronic acid monohydrate).

1 ml Зомту 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 0,8 mg золедренова киселина.

Помощни вещества с известно действие:

1 ml концентрат съдържа 4,8 mg натриев цитрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър и безцветен разтвор без наличие на видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предотвратяване на инциденти, свързани със скелета, като 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.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Зомту трябва да се предписва и прилага само от медицински специалисти с опит в прилагането на интервенозни биосфонати.

Дозировка

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

Възрастни и пациенти в напреднала възраст

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200058
Разрешение №	05-08-2024
BG/MA/MP -	66198
Одобрение №	



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

Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия

Възрастни и пациенти в напреднала възраст

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

Бъбречно увреждане

Лечение със Зомту при пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия 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 тумор-индуцирана хиперкалциемия 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 Зомту при пациенти с мултиплен миелом или метастатични костни лезии от солидни тумори, трябва да бъдат определени серумният креатинин и креатиновият клирънс (CLcr). CLcr се изчислява от серумния креатинин чрез формулата на Cockcroft-Gault. Зомту 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 серумен креатинин >265 $\mu\text{mol/l}$ или $>3,0$ mg/dl са изключвани.

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

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

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

След започване на лечението, серумният креатинин трябва да бъде измерван преди всяко прилагане на Зомту 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 (<124 $\mu\text{mol/l}$ или $<1,4$ mg/dl), покачване с 44 $\mu\text{mol/l}$ или $0,5$ mg/dl;
- За пациенти с повишен изходен серумен креатинин (>124 $\mu\text{mol/l}$ или $>1,4$ mg/dl), покачване с 88 $\mu\text{mol/l}$ или $1,0$ mg/dl.

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

Педиатрична популация



Безопасността и ефикасността на Зомту при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Зомту 4 mg/5ml концентрат за инфузионен разтвор, разтворен и допълнително разреден в 100 ml (вж. точка 6.6) се прилага като еднократна интервенозна инфузия в продължение на не по-малко от 15 минути.

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

Инструкция за приготвяне на намалени дози Зомту

Изтеглете подходящия обем от концентрата според нуждата, както следва:

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

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

Концентратът Зомту не трябва да се смесва с калций или други съдържащи двувалентни катиони инфузионни разтвори като разтвор Рингер лактат и трябва да се прилага самостоятелно в отделна инфузионна линия.

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към някакъв бифосфонат или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.
- Пациенти с хипокалцемиа (вижте точка 4.4)
- Тежко бъбречно увреждане с креатинов клирънс по-малък от 35 ml/min (вижте точка 4.4)
- Бременност и кърмене (вижте точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

Приложението на Зомту при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатинов клирънс по-малък 35 ml/min) е противопоказно поради повишен риск от бъбречна недостатъчност при тази популация.

Наблюдавано е бъбречно увреждане след прилагането на Зомту (вижте точка 4.8), особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция или други рискове, включително старческа възраст, съпътстваща употреба на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстващо диуретично лечение (вижте точка 4.5) или дехидратация, настъпила след приложението на Зомту. Наблюдавана е бъбречна недостатъчност при пациенти след еднократно приложение. Бъбречна недостатъчност, налагаща диализа или такава с фатален изход е наблюдавана рядко при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане или някой от рисковите фактори, описани по-горе.



За да се доведе до минимум рискът от бъбречни нежелани реакции, следва да се вземат под внимание следните предпазни мерки:

- * Креатининовият клирънс трябва да бъде изчислен въз основа на актуалното телесно тегло посредством формулата на Cockcroft-Gault преди всяка доза Золедренова киселина, безводна.
- * Преходното повишаване на серумния креатинин може да е по-голям при пациенти с подлежаща нарушена бъбречна функция.
- * Трябва да се има предвид необходимостта от проследяване на серумния креатинин при рисковите пациенти.
- * Зомту трябва да се прилага внимателно, когато се използва едновременно с други лекарствени продукти, които могат да увредят бъбречната функция (вижте точка 4.5).
- * Пациентите, особено тези в старческа възраст и получаващите диуретично лечение, трябва да бъдат добре хидратирани преди приложението на Зомту.
- * Еднократната доза Золедренова киселина, безводна, не трябва да превишава 5mg, а продължителността на инфузията трябва да е поне 15 минути (вижте точка 4.2).

Хипокалцемиа

Преди започване на лечение със Зомту предшестващата хипокалцемиа трябва да се лекува с достатъчен прием на калций и витамин Д (вижте точка 4.3). Също така, трябва да се лекуват ефикасно и други нарушения на минералната обмяна (например, намален резерв на паращитовидните жлези, чревна малосорбция на калций). Лекарите трябва да предвидят клинично наблюдение на тези пациенти.

Засилената обмяна на костно вещество е характерна за болестта на Paget на костите. Поради бързото начало на действие на Зомту върху обмяна на костите, може да се развие преходна хипокалцемиа, понякога симптоматична, като нейният максимум е през първите 10 дни след инфузията на Зомту (вижте точка 4.8).

При приложение на Зомту се препоръчва адекватен прием на калций и витамин D. Също така, при пациенти с болестта на Paget, силно се препоръчва да се осигури адекватно допълнително количество калций, съответстващо на поне 500 mg елементарен калций два пъти дневно, в продължение на най-малко на 10 дни след приложението на Золедренова киселина, безводна (вижте точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат информирани относно симптомите на хипокалцемиа и да им се осигури адекватно клинично наблюдение през рисковия период. При пациенти с болестта на Paget, преди инфузията на Зомту се препоръчва изследване на серумния калций.

Нечесто се съобщава за силна, а понякога инвалидизираща костна, ставна и/или мускулна болка при пациенти, приемащи бифосфонати, включително Зомту (вижте точка 4.8).

Остеопороза на челюстта (ONJ)

По време на постмаркетинговия период е съобщавана остеонекроза на челюстта на пациенти, получаващи Зомту (вижте точка 4.8).

Започването на лечението или новия курс на лечение трябва да бъдат отложени при пациенти с неизлекувани отворени мекотъканни лезии на устната кухина. При пациенти със съпътстващи рискови фактори се препоръчва профилактичен стоматологичен преглед и индивидуална оценка на съотношението полза-риск преди започването на лечение със Зомту.

При оценка на риска от развитие на остеопороза на челюстта при пациента трябва да се има предвид следното:

- * Активността (потенциала) на лекарствения продукт за инхибиране на костната резорбция (по-висок риск при съединения с висок потенциал), начина на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативната доза на терапията на костната резорбция.



- * Злокачественото заболяване или съпътстващи състояния (например анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене.
- * Съпътстващо лечение: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчетерапия на главата и шията.
- * Лоша устна хигиена, пародонтоза, некачествено протезиране, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури, например зъбна екстракция.

По време на лечението със Зомту всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да се подлагат на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми, касаещи устната кухина, като разклащане на зъб, болка или оток, незарастващи рани или отделянето на секрет. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват с повишено внимание, като се избягват в непосредствена близост до прилагането на Зомту.

Планът за лечение на пациентите, които са развили остеонекроза на челюстта трябва да се осъществява при тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог с опит в лечението на остеонекроза на челюстта. Необходимо е обмислянето на възможността за временно прекъсване на лечението със Зомту до възстановяване на състоянието и елиминиране на съпътстващите рискови фактори.

При бифосфонатите е съобщавана остеонекроза на външния слухов апарат, предимно при продължително лечение. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов канал включват прилагането на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори като инфекция или травма. Възможността за остеонекроза на външния слухов канал трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бифосфонати, при които са налице симптоми относно ушите, включително хронични инфекции на ушите.

Атипични фрактури на бедрената кост

Съобщавани са случаи на атипични субтрохантерни и диафизарни фрактури на бедрената кост при лечение с бифосфонати, основно при пациенти, лекувани продължително време за остеопороза. Тези напречни или къси коси фрактури могат да възникнат навсякъде по дължината на бедрената кост, непосредствено под малкия трохантер до непосредствено над епикондилите. Тези фрактури възникват след минимална травма или без такава, като някои пациенти усещат болка в бедрото или слабините, често свързана с рентгенографски образ на стрес фрактури, седмици до месеци преди проявата на фрактура на бедрената кост при пациенти, лекувани с бифосфонати и които са претърпели фрактура на диафизата на бедрената кост. Съобщава се също за лошо заздравяване на тези фрактури. Необходимо е да се обмисли възможността за преустановяване на лечението с бифосфонати при пациенти със съмнение за наличието на апатична фрактура на бедрената кост до оценка на пациента въз основа на индивидуалната преценка на ползата и риска.

По време на лечението с бифосфонати пациентите задължително трябва да бъдат съветвани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините, като всеки пациент с подобни симптоми трябва да се изследва за непълна фрактура на бедрената кост.

Общи препоръки

Честотата на симптомите, настъпващи през първите три дни след приложението на дозата Зомту може да бъде намалена с прилагането на парацетамол или ибупрофен непосредствено след прилагането на Зомту.

Съществуват и други продукти, съдържащи Золедроновата киселина като активно вещество с онкологични показания. Пациентите, лекувани със Зомту не трябва да се лекуват успоредно с такива продукти или някакъв друг вид бифосфонат, тъй като комбинираният ефект на тези средства са неизвестни.



Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във флакон от 100 ml Зомту, т.е. по същество "не съдържа натрий".

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания върху взаимодействията с други лекарствени продукти. Зомту не се метаболизира системно и не оказва влияние върху човешките ензими цитохром P450 (вижте точка 5.2). Зомту не се свързва във висока степен с плазмените протеини (свързване около 43-55%), поради което и взаимодействия, предизвикани от изместването на силно свързаните с плазмените протеини медикаменти са малко вероятни.

Зомту се елиминира чрез бъбречна екскреция. Необходимо е повишено внимание, когато Зомту се прилага едновременно с лекарствени продукти, които могат значително да увредят бъбречната функция (например, аминокликозиди или диуретици, които могат да причинят дехидратация) (вижте точка 4.4).

При пациенти с бъбречно увреждане, системната експозиция на едновременно прилаганите лекарствени продукти, които се излъчват главно през бъбреците, може да се повиши.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Зомту не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Бременност

Зомту е противопоказан по време на бременност (вижте точка 4.3).

Няма достатъчно данни за приложение на Зомту при бременни жени.

Проучванията със Зомту при животни показват репродукционна токсичност, включително малформации (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Зомту е противопоказан при кърмене (вижте точка 4.3).

Не е известно дали Зомту се екскретира в човешката кърма.

Фертилитет

Зомту е оценяван при плъхове за потенциални нежелани ефекти върху фертилитета на родителите и F1 (първо) поколение. Резултатите показват прекомерни фармакологични ефекти, свързани с потискането на мобилизацията на скелетния калций от активното вещество, което води до перипартална хипокалцемия, класов ефект на бифосфонатите, дистопия и ранно прекратяване на проучването. Получените резултати правят невъзможно установяването на крайния ефект на Зомту върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Зомту не влияе или влияе незначително върху способността за шофиране и работа с машини. Нежелани реакции, като замаяност, могат да повлияят върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко обобщение на профила на безопасност

Общият процент пациенти, които са имали нежелани реакции, е 44,7%, 16,7% и 10,2% съответно след първата, втората и третата инфузия. Честотата на отделните нежелани реакции след първата инфузия е: пирексия (17,1%), мигалгия (7,8%), грипоподобно заболяване (6,7%), артралгия (4,8%) и главоболие (5,1%). Честотата на тези реакции намалява чувствително с



последващите годишни дози Зомту. В по-голямата си част от тези реакции настъпват в рамките на първите три дни след прилагането на Зомту. По-голямата част от тези реакции са били леки до умерени и отзвучават в рамките на три дни след настъпване на събитието.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 са представени съгласно системо-органната класификация по MedDRA и честотата.

Честотата е определена съгласно следната конвенция:

- много чести (1 или повече от 10)
- чести (от 1 или повече от 1 на 100 до по-малко от 1 на 10)
- нечести (от 1 или повече от 1 на 1 000 до 1 или по-малко от 1 на 100)
- редки (от 1 или повече от 1 на 10 000 до 1 или по-малко от 1 на 1 000)
- много редки (от 1 или по-малко от 1 на 10 000)
- с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	Инфлуенца, назофарингит
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота**	Реакции на свръхчувствителност, включващи редица случаи на бронхоспазъм, уртикария е ангиоедем, както и много редки случаи на анафилактичен шок.
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипокалциемия*
Нечести	Намален апетит
Психични нарушения	
Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие, замаяност
Нечести:	Летаргия, парестезия, сънливост, тремор, синкоп, дисгеузия
Нарушения на очите	
Чести	Очна хиперемия
Нечести	Конюнктивит, болка в окото
Редки	Увеит, еписклерит, ирит
С неизвестна честота**	Склерит и възпаление на орбитата
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Вертиго
Много редки	Остеонекроза на външния слухов канал
Сърдечни нарушения	
Чести	Предсърдно мъждене
Нечести	Палпитации
Съдови нарушения	
Нечести	Хипертония, хиперемия
С неизвестна честота**	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести:	Кашлица, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	



Чести:	Гадене, повръщане, диария
Нечести:	Диспепсия, болка в горната част на корема, ГЕРБ, запек, сухота в устата, езофагит, зъбобол, гастрит***
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести:	Кашлица, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, гадене, повръщане, запек, коремна болка
Нечести:	Остър панкреатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	Обрив, хиперхидроза, сърбеж, еритема
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Миалгия, артралгия, костни болки, болка в гърба, болка в крайниците
Нечести	Болка във врата, мускулно-скелетна скованост, оток на ставите, мускулни спазми, болка в рамото, мускулно-скелетна болка на гръдния кош, ставна скованост, артрит, мускулна скованост
Редки:	Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на бедрената кост****
С неизвестна честота**	Остеонекроза на челюста
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Повишен кръвен креатинин, полакиурия, протеинурия
С неизвестна честота	Бъбречно увреждане: съобщени са редки случаи на бъбречна недостатъчност налагаща диализа и редки случаи с фатален изход при пациенти с преходна бъбречна дисфункция или други рискови фактори (напреднала възраст, прием на нефротоксични лекарства, диуретично лечение, дехидратация в периода след инфузията). Вижте точки 4.4 и 4.8.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Пирексия,
Чести	Грипоподобни заболявания, втрисане, умора, астения, болка, неразположение, реакции на мястото на инфузия
Нечести	Периферен оток, жажда, реакции на острата фаза, гръдна болка от несърдечен произход
С неизвестна честота**	Дехидратация в резултат на симптоми след прием на дозата като например повишена температура, повръщане и диария
Изследвания	
Чести	Повишен С-реактивен протеин
Нечести	Понижен калций в кръвта
*Наблюдавани при пациенти приемащи едновременно глюкокортикоиди **Чести само при болестта на Paget ***Въз основа на постмаркетингови съобщения. Честотата не може да бъде определена от наличните данни. ****Установен при постмаркетингово приложение	

В малко проучване процентът на пациенти, които са имали нежелани реакции, е по-нисък (19,5%, 10,4%, 10,7%, съответно след първата, втората и третата инфузия), когато се прилага профилактика срещу нежеланите реакции.

Описание на изброените нежелани реакции

Предсърдно мъждене



В главното проучване за фрактури HIRIZON - (Pivotal Fracture Trial [PFT]) (вижте точка 5.1), общата честота на предсърдно мъждене е 2,5% (96 от 3 862) и 1,9% (75 от 3 862) при пациенти, получаващи съответно Золендренова киселина и плацебо.

Процентът на предсърдно мъждене като сериозно нежелано събитие е по-висок при пациенти, получаващи Золендренова киселина (1,3%) (51 от 3 862) в сравнение с пациенти, получавали плацебо (0,6%) (22 от 3 862). Механизмът на повишената честота на предсърдно мъждене е неизвестен.

В проучванията за остеопороза (PFT HIRIZON - (Pivotal Fracture Trial [PFT]) общата честота на предсърдно мъждене при Золендренова киселина (2,6%) е сравнима с тази при плацебо (2,1%). Общата честота на предсърдно мъждене като сериозно нежелано събитие е 1,3% при Золендренова киселина и 0,8% при плацебо.

Класови ефекти

Бъбречно увреждане

Приемът на Зомту е свързан с бъбречно увреждане, проявяващо се като влошаване на бъбречната функция (тоест, повишен серумен креатинин) и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Бъбречно увреждане е наблюдавано след приложение на Золендренова киселина, особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция или допълнителни рискови фактори (например, старческа възраст, онкологично болни с химиотерапия, съпътстващ прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстващо диуретично лечение, тежка дехидратация), като повечето от тях са получавали доза от 4 mg на всеки 3-4 седмици, но е наблюдавано и при пациенти след еднократно приложение.

В клинични проучвания за остеопороза, промяната в креатининовия клирънс (определян всяка година преди прилагане на дозата) и честотата на бъбречна недостатъчност и увреждане са сравними, както за групата, лекувана със Золендренова киселина, така за плацебо групата в продължение на три години. Налице е преходно повишение на серумния креатинин, наблюдавано до 10 дни при 1,8% от пациентите, лекувани със Золендренова киселина, в сравнение с 0,8% при пациентите на плацебо.

Хипокалцемия

В клинични проучвания за остеопороза приблизително 0,2% от пациентите са имали забележимо понижаване на серумните нива на калций (по-малко от 1,87 mmol/l) след приложение на Золендренова киселина. Не са наблюдавани симптоматични случаи на хипокалцемия.

В проучвания при болестта на Paget, симптоматична хипокалцемия е наблюдавана при приблизително 1% от пациентите, като при всички тя е отшумяла.

Въз основа на лабораторната оценка, предходни безсимптомни нива на калций под нормалните референтни стойности (по-малко от 2,10 mmol/l) се наблюдават при 2,3% от пациентите, лекувани със Золендренова киселина в голямо клинично проучване, в сравнение с 21% от пациентите, лекувани със Золендренова киселина в проучванията при болестта на Paget. При последващи инфузии, честотата на хипокалцемията е много по-ниска.

Всички пациенти са получавали адекватен прием на калций и витамин Д в проучването на остеопороза след менопауза, проучване за превенция на клинични фрактури, след фрактура на бедрената шийка, както и в проучванията на Paget (вижте също точка 4.2). В проучването за превенция на клинични фрактури след скорошна фрактура на бедрената шийка нивата на витамин Д не са рутинно изследвани, но повечето пациенти са получавали насищаща доза витамин Д преди приложението на Золендренова киселина (вижте точка 4.2).

Локални реакции



В голямо клинично проучване са съобщавани локални реакции след приложението на Золендренова киселина на мястото на инфузия, като например зачервяване, оток и/или болка (0,7%).

Остеонекроза на челюстта (ONJ) Съобщавани са случаи на остеонекроза на челюстта предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, включително със Золендренова киселина (вижте точка 4.4). В голямо клинично проучване при 7 736 пациенти остеонекроза на челюстта е докладвана при пациент, лекуван със Золендренова киселина и при един пациент, лекуван с плацебо. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на остеонекроза на челюстта при лечение със Золендренова киселина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на 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 подозрителна нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. "Дамян Груев" № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Клиничният опит с остро предозиране е ограничен. Пациентите, получили по-високи дози от препоръчаните, трябва внимателно да бъдат наблюдавани. В случай на предозиране, водещ до клинично значима хипокалцемия, възстановяване може да се постигне с допълнителен перорален прием на калций и/или интравенозна инфузия на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Зомту принадлежи към класа на азот-съдържащите бифосфонати и действа предимно върху костта. Зомту е инхибитор на медираната от остеокластите костна резорбция.

Фармакодинамични ефекти

Селективното действие на бифосфонатите върху костта се основава на техния афинитет към минерализираната кост.

Основната молекулна цел на Зомту в остеокластта е ензимът фарнезил пирофосфат синтеза. Голямата продължителност на действие на Зомту се дължи на високия афинитет на свързване към активния център на фернезил пирофосфат (FPP) синтезата и силното ѝ свързване с минерала на костите.

Лечението със Зомту бързо намалява скоростта на костен обмен от повишените нива след менопауза с надир за маркерите на резорбция, наблюдаван на седмия ден, а на маркерите за образуване към дванадесетата седмица. В последствие костните маркери се стабилизират в



диапазон на нивата преди менопаузата. Не се наблюдава постепенно понижение на маркерите за костна обмяна при повтарящо ежегодно приложение.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинична ефикасност при лечение на остеопороза след менопауза (PFT)

Ефикасността и безопасността на Золедроновата киселина 5 mg веднъж годишно в 3 последователни години е установена при жени в менопауза (7 736 жени на възраст 65-89 години) с: минерална костна плътност на бедрената шийка (BMD) с Т скор по-малка или равна на 1,5 и поне 2 леки или една средно тежка фрактура(и) на прешлените; или BMD Т скор по-малка или равна на 2,5 с или без признаци за съществуваща фрактура(и) на прешлените. 85% от пациентите не са приемали бифосфонати.

Жените, които са изследвани за появата на фрактури на прешлените, не са получавали съпътстващо лечение за остеопороза, което е разрешено при жените, участващи в оценката на фрактурите на бедрото и всички клинични фрактури. Съпътстващото лечение за остеопороза включва: калцитонин, ралоксифен, тамоксифен, хормонозаместителна терапия, тиболон; но изключва другите бифосфонати. Всички жени са получавали 1000 до 1500 mg елементарен калций и 400 до 1200 IU витамин Д дневно.

Ефект върху морфометричните фрактури на прешлени

Зомту значително намалява честотата на една или повече нови фрактури на прешлени за период от три години, както и още на първата година (вижте Таблица 2).

Пациентите, лекувани със Зомту на възраст 75 и повече години, са показали понижение на риска от фрактури на прешлени с 60% в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо ($p < 0,0001$).

Ефект върху бедрените фрактури

Золедроновата киселина показва устойчив ефект в продължение на 3 години, което води до намаляване с 41% на риска от фрактури на бедрената кост (95% CI, 17% до 58%). Честотата на поява на нова фрактура на бедрената кост е 1,44% за пациентите, лекувани със Золедроновата киселина, в сравнение с 2,49% за пациентите, лекувани с плацебо. Намалението на риска е 51% при пациентите, които не са получавали преди това бифосфонати и 42% при пациентите, на които е позволено да получават съпътстващо лечение за остеопороза.

Ефект върху всички клинични фрактури

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

Ефект върху костната минерална плътност (BMD)

Золедроновата киселина значително повишава BMD на поясния отдел на гръбначния стълб, на бедрената шийка и на дисталната част на лъчевата кост в сравнение с лечение с плацебо при всички контроли във времето (6, 12, 24 и 36 месеца). Лечението със Золедроновата киселина е довело до 6,7% повишение на BMD на поясните прешлени, 6,0% на цялото бедро, 5,1% на бедрената шийка и 3,2% на дисталната част на лъчевата кост за 3 години в сравнение с плацебо.

Хистология на костта

Взети са костни биопсии от илиачния гребен една година след третата годишна доза при пациентки след менопауза с остеопороза, лекувана със Золедроновата киселина (N = 82) или плацебо (N = 70). Хистоморфометричният анализ показва 63% понижение на костния обмен. При пациенти, лекувани със Золедроновата киселина, не се открива остеомаляция, костномозъчна фиброза или неламентарна кост. Маркерът тетрациклин се открива при всички 82 биопсии, получени от пациентки, които са лекувани със Золедроновата киселина, с изключение на една. Микрокомпютеризираното (μ CT) изследване показва повишен обмен на трабекуларна



кост и запазване на трабекуларната костна архитектура при пациенти, които са лекувани със Золедронова киселина в сравнение с плацебо.

Маркери на костния обмен

Костната специфична алкална фосфаза (BSAP), серумният N-терминален пропептид на тип I колаген (PINP) и серумните бета-С-телопептиди (b-CTx) са оценени в подгрупи, вариращи от 517 до 1 246 пациенти на периодични интервали по време на проучването. Лечението с 5 mg годишна доза Золедронова киселина значително понижава BSAP с 30% на 12-ия месец спрямо изходните стойности, като този резултат се е запазил 28% под изходното ниво на 36-ия месец. Наблюдавано е значително понижение на PINP с 61% под изходните нива на 12-ия месец, като резултатът се е запазил от порядъка на 52 % под изходните нива на 36-ия месец. b-CTx е понижен значително - с 61% под изходните нива за 12-ия месец и се е задържал на 55% под изходните нива на 36-ия месец. През целия този период от време, в края на всяка година маркерите на костен обмен са в диапазона преди менопаузата. Последващото прилагане на дозата не води до допълнително намаление на маркерите на костен обмен.

Ефект върху височината

В хода на три годишното проучване върху остеопорозата височината в изправено положение е била измервана всяка година посредством ръстомер. Групата, лекувана със Золедронова киселина, показва приблизително 2,5 mm по-малка загуба на височина в сравнение с плацебо (95% CI: 1,6 mm; 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Дни на нетрудоспособност

Золедроновата киселина достоверно намалява средния брой дни на ограничена физическа активност и на броя дни на легло поради болки в гърба с 17,9 дни и 11,3 съответно при сравнение с плацебо и значително намалява средния брой дни с ограничена физическа активност и на броя дни на легло, дължащи се на фрактури със съответно 2,9 дни и 0,5 дни при сравнение с плацебо (за всички $p < 0,01$).

Клинична ефикасност при лечение на остеопороза при пациенти с повишен риск от фрактури след фрактурата на бедрената кост (RFT)

Честотата на клиничните фрактури, включително на прешлен, е оценена при 2 127 мъже и жени на възраст 50-95 години (средната възраст 74,5 години) със скорошна (в рамките на 90 дни) фрактура на бедрената шийка при минимална травма и които са проследени в продължение средно на 2 години при прием на проучваното лечение (Золедронова киселина). Приблизително 42% от пациентите са с Т-скор на BMD на бедрената шийка под - 2,5 и около 45% от пациентите са с Т-скор на BMD на бедрената шийка над - 2,5. Золедроновата киселина е прилагана веднъж годишно, като най-малко 211 от пациентите в проучването са имали потвърдени клинични фрактури. Нивата на витамин Д не са изследвани рутинно, но на повечето пациенти е била прилагана насищателна доза витамин Д (50 000 до 125 000 IU перорално или интрамускулно) две седмици преди инфузията. Всички участници са получавали 1 000 до 1 500 mg елементарен калций, плюс 800 до 1 200 IU витамин Д дневно. 95% от пациентите са получили инфузията си две или повече седмици след възстановяването на фрактурата на бедрената шийка. Основната променлива за ефикасност е била честотата на клиничните фрактури за период на провеждане на проучването.

Ефект върху всички клинични фрактури

Проучването не е предназначено за измерване на значимите различия по отношение на фрактурите на бедрената кост, но се наблюдава в посока намаление на новите фрактури на бедрената кост.

Смъртността поради всички причини е била 10% (101 пациенти) при групата, лекувана със Золедронова киселина, в сравнение с 13% (141 пациенти) при плацебо групата. Това съответства на 28% намаление на риска от смъртност по всички причини ($p = 0,01$).



Честотата на забавяне на заздравяването на фрактурата на бедрената шийка е сравнима при Золедренова киселина (34 [3,2%]) и плацебо (29 [2,7%]).

Ефект върху костната минерална плътност (BMD)

В проучването HORIZON-Rft лечението със Золедренова киселина значително увеличава BMD на цялото бедро и шийката на бедрената кост в сравнение с лечението с плацебо във всички времеви точки. Лечението със Золедренова киселина води до увеличаване на BMD с 5,4% общо на бедрото и 4,3% на бедрената шийка за 24 месеца в сравнение с плацебо.

Клинична ефикасност при мъже

В проучването HORIZON-RFT са рандомизирани 508 мъже, като при 185 пациенти BMD е изследван на 24-ия месец. На 24-ия месец е наблюдавано сходно значимо увеличаване на BMD от 3,6 % при тазобедрената става при пациентите, лекувани със Золедренова киселина в сравнение с ефектите, наблюдавани при жени след менопауза в проучването HORIZON-PFT. Изследването няма за цел да покаже намаление на клиничните фрактури при мъже; честотата на клиничните фрактури е била 7,5% при мъжете, лекувани със Золедренова киселина в сравнение с 8,7% при тези от плацебо групата.

В друго проучване при мъже (проучване CZOL446M2308) годишната инфузия на Золедренова киселина не показва по-лоши резултати от седмичното приемане на алендронат по отношение на изменение в проценти BMD на пояснените прешлени на 24-ия месец в сравнение с изходните данни.

Клинична ефикасност при остеопороза, свързана с продължително системно лечение с глюкокортикоиди

Ефикасността и безопасността на Золедреновата киселина при лечение и превенция на остеопороза, свързана с продължително системно лечение с глюкокортикоиди, са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, стратифицирано, активно контролирано проучване при 833 мъже и жени на възраст 18-85 години (средна възраст на мъжете 56,4 години; на жените 53,5 години), лекувани с > 7,5 mg/ден перорален преднизон (или еквивалент). Пациентите са разпределени според продължителността на употребата на глюкокортикоид преди рандомизирането (3 или повече месеца спрямо по-малко от 3 месеца). Продължителността на проучването е една година. Пациентите са разпределени на случаен принцип на лечение с 5 mg еднократна инфузия на Золедренова киселина или перорален ризедронат 5 mg всеки ден в продължение на една година. Всички участници са получавали 1 000 mg елементарен калций плюс 400 до 1 000 IU витамин Д дневно. Приема се наличието на ефикасност, ако резултатите от приема на Золедренова киселина не са по-лоши от тези при ризедронат по отношение на процентната промяна в BMD на поясните прешлени след 12 месеца в сравнение с изходните стойности при подгрупите съответно на лечение и превенция. Повечето пациенти са продължили приема на глюкокортикоиди през годината на проучването.

Ефект върху костната минерална плътност (BMD)

Повишението на BMD на поясните прешлени и бедрената шийка на 12-ия месец е значително по-голямо при групата на лечение със Золедренова киселина в сравнение с ризедронат (за всички $p < 0,03$). При подгрупата на пациентите, които са получавали глюкокортикоиди повече от 3 месеца преди рандомизирането, Золедреновата киселина повишава BMD на поясните прешлени с 4,06% спрямо 2,71% при ризедронат (средна разлика: 1,36%; $p < 0,001$). При подгрупата на пациентите, които са получавали глюкокортикоиди 3 месеца или по-малко преди рандомизирането, Золедреновата киселина повишава BMD на поясните прешлени с 2,60% спрямо 0,64% при ризедронат (средна разлика: 1,96%; $p < 0,001$). Проучването няма за цел да покаже намаление на клиничните фрактури в сравнение с ризедронат. Честотата на фрактурите е била 8 при пациентите, лекувани със Золедреновата киселина, спрямо 7 при пациентите, лекувани с ризедронат ($p = 0,8055$).



Клинична ефикасност при лечение на болестта на Paget на костите

Золедроновата киселина е проучвана при пациенти мъже и жени на възраст над 30 години с предимно лека до средно тежка форма на болестта на Paget на костите (средно ниво на серумната алкална фосфатаза 2,6-3,0 над горната граница за специфичния за възрастта диапазон на нормални стойности при включване в проучването), доказана рентгенографски.

Ефикасността на една инфузия от 5 mg Золедронова киселина в сравнение с дневна доза от 30 mg ризедронат в продължение на 2 месеца е установена в две 6-месечни сравнителни проучвания. След 6 месеца Золедроновата киселина показва 96% (169/176) отговор от лечението и 89% (156/176) нормализиране на серумната алкална фосфатаза (SAP), в сравнение със съответното 74% (127/171) и 58% (99/171) при ризедронат (за всички $p < 0,001$).

При обобщаване на резултатите е установено сходно понижение на тежестта на болката и нейното разпространение спрямо изходните данни при проследяването в продължение на 6 месеца при Золедроновата киселина и ризедронат.

При пациентите, които са определени като отговорили на лечението (повлияли се от лечението) в края на шестмесечното основно проучване, са били определени като подходящи за включване в последващ допълнителен период на проследяване. От 153 пациенти, лекувани със Золедронова киселина и 115 пациенти, лекувани с ризедронат, които са включени в разширено проучване със средна продължителност от 3,8 години, считано от времето на прием на лечението, процентът на пациентите, прекъснали разширения период на проследяване поради необходимостта от повторно лечение (клинично преценено) е по-висок при групата на ризедронат (48 пациенти, или 41,7%) в сравнение с групата на Золедроновата киселина (11 пациенти, или 7,2%). Средното време за приключване на разширения период на наблюдение поради необходимост от повторно лечение на болестта на Paget след началната доза е по-дълго при Золедроновата киселина (7,7 години) в сравнение с ризедронат (5,1 години).

Шест пациента, които са постигнали терапевтичен отговор 6 месеца след лечението със Золедронова киселина и по-късно са имали рецидив на заболяването, през разширения период на проследяване, са лекувани повторно със Золедронова киселина след среден период от време от 6,5 години от началото до повторното лечение. Пет от шест пациента са със SAP в нормални граници на месец 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Хистологията на костта е оценена при 7 пациента с болест на Paget 6 месеца след лечение с 5 mg Золедронова киселина. Резултатите от костната биопсия показват нормалното качество без признаци на увредено костно remodelиране и без признаци на дефектите в минерализацията. Тези резултати съответстват на наличните биохимични маркери за нормализацията на костната обмяна.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Золедронова киселина във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Paget на костите, остеопороза при жени след менопауза с повишен риск от фрактури, остеопороза при мъже с повишен риск от фрактури и превенция на клинични фрактури след фрактура на бедрената кост при мъже и жени (вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Еднократната и многократно 5- и 15-минутна инфузия на 2, 4, 8 и 16 mg Золедронова киселина при 64 пациента е показала следните фармакокинетични данни, за които е установено, че са независими от дозата:

Разпределение



След започване на инфузията на Золедренова киселина, плазмените концентрации на активното вещество бързо се увеличават, като достигат пикови стойности в края на инфузията, последвано от бързо спадане до $< 10\%$ от пика след 4 часа и $< 1\%$ от пика след 24 часа, с последващ дълъг период на много ниска концентрация на превишаваща $0,1\%$ от пиковите нива.

Елиминиране

Интравенозно приложената Золедренова киселина се елиминира с помощта на трифазен процес: бързо двуфазово изчезване от системната циркулация, с полуживоти от $t_{1/2\alpha}$ 0,24 и $t_{1/2\beta}$ 1,87 часа, последвано от дълга фаза на излъчване с крайно време на полуелиминиране от $t_{1/2\gamma}$ 146 часа. Не се наблюдава акумулиране на активното вещество в плазмата след многократно прилагане на дози на всеки 28 дни. Ранните фази на отлагане (α и β , със стойности на $t_{1/2}$, посочени по-горе), вероятно представляват бързото захващане в костта и излъчване през бъбреците.

Золедреновата киселина не се метаболизира и се екскретира непроменена през бъбреците. През първите 24 часа, $39 \pm 16\%$ от приложената доза се открива в урината, докато останалата е свързана основно с костната тъкан. Отлагането в костите е често при всички бифосфонати и вероятно е следствие на структурна аналогия с пирофосфата. Както при всички други бифосфонати, времето на задържане на Золедреновата киселина в костите е много дълго. Тя се освобождава много бавно в системното кръвообращение от костната тъкан и се излъчва през бъбреците. Общият телесен клирънс е $5,04 \pm 2,5$ l/h, независимо от дозата и не се повлиява от пол, възраст, раса или телесно тегло. Вариациите в плазмения клирънс на Золедреновата киселина между отделните индивиди, както и при един и същи индивид са от порядъка съответно на 36% и 34%. Увеличението на времето за инфузия от 5 на 15 минути води до 30% понижение на концентрацията на Золедренова киселина в края на инфузията, но няма ефект върху площта под кривата плазмена концентрация-време.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Не са провеждани проучвания по отношение на взаимодействията на Золедреновата киселина с други продукти. Тъй като Золедреновата киселина не се метаболизира при хората и е установено, че субстанцията влияе слабо или не влияе като пряко действащ и/или необратим метаболизъм - зависим инхибитор на ензимите P 450, малко е вероятно Золедреновата киселина да намали метаболитния клирънс на вещества, които се метаболизират чрез езимните системи на цитохром P450. Золедреновата киселина не се свързва във висока степен с плазмените протеини (приблизително 43-55% свързване), като свързването е зависимо от концентрацията. Поради това взаимодействия, предизвикани от изместването на силно свързаните с плазмените протеини лекарства, са малко вероятни.

Специални популации (вижте точка 4.2)

Нарушение на бъбречната функция

Бъбречният клирънс на золедреновата киселина корелира с креатининовия клирънс, като бъбречният клирънс е $75\% \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който показва средна стойност от 84 ± 29 ml/min (диапазон 22 до 143 ml/min) при 64 изследвани пациента. Наблюдаваното леко повишение на AUC (0-24ч) с около 30 до 40% при умерено бъбречно увреждане в сравнение с пациент с нормална бъбречна функция и липсата на акумулиране на лекарството при многократно приложение независимо от бъбречната функция, показва, че не се налага адаптиране на дозата на Зомту при леко ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) и умерено бъбречно увреждане с долна стойност на креатининов клирънс от 35 ml/min. Приложението на Зомту при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 35 ml/min) е противопоказно поради повишен риск от бъбречна недостатъчност при тази популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност



Най-високата интравенозна еднократна нелетална доза е 10mg/kg телесно тегло при мишки и 0,6 mg/kg - при плъхове. При проучвания с кучета инфузионното прилагане на еднократна доза 1,0 mg/kg (6 пъти по-висока от препоръчаната при хора терапевтична доза въз основа на AUC) за 15 минути е показало добра поносимост, без бъбречни ефекти.

Подостра и хронична токсичност

При проучвания с интравенозна инфузия бъбречната поносимост на Золедроновата киселина е установена при плъхове. Приложени са 0,6 mg/kg като 15 минутни инфузии на 3-дневни интервали, общо шест пъти (при кумулативна доза, отговаряща на нива на AUC приблизително 6 пъти над терапевтичната доза при човека), както и пет 15-минутни инфузии на 0,25 mg/kg, приложени на интервали през 2-3 седмици (кумулативна доза, отговаряща на седем пъти над терапевтичната доза при човека), които са показали добра поносимост при кучета.

При проучванията върху интравенозното прилагане на болус дози, добре понасящите се дози намаляват с увеличаването на продължителността на проучването: 0,2 и 0,02 mg/kg дневно се понасят добре в продължение на 4 седмици съответно при плъхове и кучета, но само 0,01 mg/kg и 0,005 mg/kg съответно при плъхове и кучета, когато са давани в продължение на 52 седмици.

Продължителното многократно приложение на кумулативни дози, превишаващо достатъчно очакваната експозиция при човека, предизвиква токсикологични ефекти в другите органи, включително в стомашно-чревния тракт и черния дроб и на мястото на интравенозното приложение. Клиничната значимост на тези данни не е установена. Най-честите признаци при проучванията с многократни дози включват повишение на първичната спонгиоза в метафизите на дългите кости при разстящи животни при почти всички дози - признак, който отразява антирезорбтивната активност на активното вещество.

Репродуктивна токсичност

При два вида са проведени таратогенни проучвания, като и при двата вида те са с подкожно приложение. Тератогенност се наблюдава при плъхове при дози $\geq 0,2$ mg/kg и се проявява с външни, висцерални и скелетни малформации. Дистокия се наблюдава при най-ниската доза, изследвана при плъхове (0,01 mg/kg телесно тегло). Не са наблюдавани таратогенни или ембрио/фетални ефекти при зайци, въпреки, че токсичността за майката е изразена при 0,1 mg/kg поради намалените нива на серумния калций.

Мутагенност и карциногенен потенциал

Золедроновата киселина не е показала мутагенност при проведените тестове за мутагенност, а тестовете за карциногенност не са показали данни за карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Натриев цитрат (E331)

Фосфорна киселина (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да влиза в контакт с каквито и да е калций-съдържащи разтвори. Зомту не трябва да се смесва или прилага заедно с други интравенозни лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност



След разреждане в 100 ml физиологичен разтвор [0,9% w/v (9 mg/ml) разтвор на натриев хлорид или 5% w/v (50 mg/ml) разтвор на глюкоза], физикохимичната стабилност на получения разтвор е 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C.

След асептичното разреждане от микробиологична гледна точка се предпочита разреденият продукт да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя. Общото време между разреждането, съхранението в хладилник при температура от 2 °C до 8 °C и крайния срок на прилагането не трябва да превишава 24 часа. Съхраняваният в хладилник разтвор трябва да се темперира на стайна температура преди прилагане.

Срокът на годност на неотворен флакон е 3 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25 °C в оригиналната опаковка. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml разтвор в 7R силиконизиран флакон от безцветно стъкло тип 1 или 6R флакон от безцветно стъкло тип 1, затворен с бромобутилова гумена запушалка с политетрафлуоретиленово покритие и капачка от алуминий с отчупващ се компонент.

Зомту се доставя в опаковка, съдържаща един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди прилагане, 5,0 ml концентрат от един флакон или обемът на изтегления концентрат според изискванията, трябва да се разрежи със 100 ml несъдържащ калций инфузионен разтвор [0,9% w/v (9 mg/ml) разтвор на натриев хлорид или 5% w/v (50 mg/ml) разтвор на глюкоза].

Допълнителна информация относно употребата на Зомту, включително указания за приготвяне на намалени дози е представена в точка 4.2. Трябва да се спазва асептична техника при приготвяне на разтвора.

Лекарственият продукт Зомту е предназначен само за еднократна употреба.

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

Трябва да се използва само бистър разтвор без видими частици и без промяна на цвета.

При съхранение в хладилник охладеният разтвор да се остави да достигне стайна температура, преди да бъде приложен. При подготвяне на инфузията трябва да се спазват асептични техники.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Онко Фармацевтикалс България ЕООД
ул. Грамада, бл. 18, вх. Б, ап. 28
София 1680, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20200058



**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 24.03.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2024

