

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Ромфарм 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
Zoledronic acid Rompharm 4 mg/5 ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Един ml концентрат съдържа 0,8 mg золедронова киселина (съответстващо на 0,8528 mg золедронова киселина монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър и безцветен разтвор, свободен от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Предотвратяване на скелетно свързани инциденти (патологични фрактури, компресия на гръбначния стълб, 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 Ромфарм трябва да се предписва и прилага само от медицински специалисти с опит в прилагането на интравенозни бифосфонати. Пациентите, лекувани със Золедронова киселина Ромфарм, трябва да получат листовката на продукта и напомняща карта на пациента.

Дозировка

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

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

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

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



Лечение на ТИХ

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

ТИХ:

Лечение със Золедренова киселина Ромфарм при пациенти с ТИХ и съпътстващо тежко нарушение на бъбречната функция трябва да се има предвид само след оценка на рисковете и ползите от лечението. Пациентите със серумен креатинин > 400 μ mol/l или >4,5 mg/dl са изключвани от клиничните проучвания. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с ТИХ и серумен креатинин < 400 μ 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 серумния креатинин и креатининовия клирънс (CLcr). CLcr се изчислява от серумния креатинин чрез формулата на Cockcroft-Gault. Золедреновата киселина Ромфарм 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 μ 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 золедренова киселина (вж. също така точка 4.4):

Изходен клирънс на креатинина (ml/min)	Препоръчвана доза золедренова киселина*
> 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 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 нормален изходен серумен креатинин (<1,4 mg/dl или < 124 μ mol/l), покачване с 0,5 mg/dl или 44 μ mol/l;
- За пациенти с повишен изходен креатинин (>1,4 mg/dl или >124 μ mol/l), покачване с 1,0 mg/dl или 88 μ mol/l.

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 золедренова киселина трябва да се възстанови в същата доза, както преди прекратяване на лечението.

Педиатрична популация



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

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Золедренова киселина Ромфарм 4 mg концентрат за инфузионен разтвор, разреден в 100 ml (вижте точка 6.6), трябва да се прилага като еднократна интравенозна инфузия, в продължение на не по-малко от 15 минути.

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

Инструкция за приготвяне на намалени дози Золедренова киселина Ромфарм

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 инструкции относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Изтегленото количество концентрат трябва да се разрежи в 100 ml стерилен 0,9% т./об. разтвор на натриев хлорид или 5% т./об. разтвор на глюкоза. Дозата трябва да се приложи като еднократна интравенозна инфузия, в продължение на не по-малко от 15 минути.

Концентратът Золедренова киселина Ромфарм не трябва да се смесва с други, съдържащи двувалентни катиони, инфузионни разтвори като Рингер лактат и трябва да се прилага самостоятелно в отделна инфузионна линия.

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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

Золедренова киселина Ромфарм съдържа същото активно вещество, което се съдържа в други лекарствени продукти съдържащи золедренова киселина. Пациенти, които са на лечение със



Золедронова киселина Ромфарм не трябва да бъдат лекувани други лекарствени продукти съдържащи золедронова киселина или други бифосфонати по същото време, тъй като комбинираният ефект от тези средства не е известен.

Бъбречна недостатъчност

Пациентите с ТИХ и данни за влошаване на бъбречната функция трябва да бъдат адекватно оценени и да бъде обсъдено дали потенциалната полза от лечението със Золедронова киселина Ромфарм надвишава възможния риск.

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

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

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

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

Чернодробна недостатъчност

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

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. таблица 5.1).



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

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

- Силата на бифосфоната (по-висок риск при по-силни активни вещества), пътът 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 секрция, по време на лечението със Золедронова киселина Ромфарм. По време на лечението, инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани само след внимателно обсъждане и трябва да се избягват непосредствено преди прилагане на золедроновата киселина. При пациенти развиващи остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати стоматологична оперативна намеса може да утежни състоянието. За пациентите, нуждаещи се от зъбни процедури, не съществуват данни дали прекратяването на лечението с бифосфонат намалява риска от 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 бисфосфонати се съобщава за остеонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бисфосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

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

Мускулно-скелетни болки

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 облекчават след спиране на лечението. При част от пациентите симптомите се появяват отново след като се възобнови лечението със золедронова киселина или с друг бифосфонат.



Атипични фрактури на фемура

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

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

Хипокалциемия

Съобщава се за случаи на хипокалциемия при пациенти, лекувани със золедронова киселина. Сърдечни аритмии и неврологични нежелани реакции (включително конвулсии, хипестезия 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 Ромфарм 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 Ромфарм. Пациентите трябва да получават достатъчно количество калций и витамин Д под формата на хранителни добавки.

Золедронова киселина Ромфарм съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Въпреки това, ако се използва физиологичен разтвор (0,9% т./об. разтвор на натриев хлорид) за разреждане на Золедронова киселина Ромфарм преди приложение, тогава дозата на приетия натрий би била по-висока.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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



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

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Золедроната киселина Ромфарм 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 золедроната киселина при бременни жени. Проучванията със золедроната киселина при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Золедроната киселина Ромфарм 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. Золедроната киселина Ромфарм е противопоказана при кърмачки (вж. точка 4.3).

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

Таблично представяне на нежеланите реакции

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

Нежеланите реакции са класифицирани и представени в низходящ ред по отношение на честотата, според системо-органния клас и категориите честота по MedDRA, както следва:



Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка).

Таблица 1 Нежеланите реакции, събрани от клинични проучвания и постмаркетингови съобщения предимно при хронично лечение с 4 mg золедронова киселина

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



		анатомични места, включително фемура и тазовата кост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Бъбречно увреждане
	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
	Редки	Придобит синдром на Фанкони
	С неизвестна честота	Тубулоинтерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Фебрилитет, грипозен синдром (вкл. умора, тръпки, неразположение, зачервяване)
	Нечести	Астения, периферни отоци, реакции на мястото на инжектиране (вкл. болка, дразнене, подуване, уплътняване), гръдна болка, покачване на телото, анафилактична реакция/шок, уртикария
	Редки	Артрит и оток на ставите, като симптоми на острофазова реакция
Изследвания	Много чести	Хипофосфатемия
	Чести	Увеличени креатинин и урея в кръвта, хипокалциемия
	Нечести	Хипомагниемия, хипокалиемия
	Редки	Хиперкалиемия, хипернатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушение на бъбречната функция

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

Остеонекроза на челюстта

Съобщени са случаи на остеонекроза (на челюстта), главно при пациенти с карциноми лекувани с лекарствени продукти, които потискат костната резорбция, като например золедронова киселина (вж. точка 4.4). При много от тези пациенти се прилага химиотерапия и кортикостероиди и имат 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 оперативна намеса на зъбите.

Предсърдно мъждене

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

Острофазова реакция

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

Атипична фрактура на фемура

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

НЛР, свързани с хипокалциемия

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

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 серумните електролити (включващи калций, фосфор и магнезий). В случай на хипокалциемия, когато е клинично показано, трябва да се приложи инфузия на калциев глюконат.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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

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

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

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

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

Във второ проучване включващо солидни тумори различни от рака на гърда и 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 в сравнение с плацебо. Резултатите за ефикасност са представени на Таблица 3.



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

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

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

** Отчети за всички скелетни инциденти, 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 и простатата)

	Всеки ССИ (+ТИХ)		Фрактури*		Лъчетерапия на костите	
	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	30,7		NA	NA	NA	NA



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

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

	Всеки ИСС (+ТНХ)		Фрактури*		Лъчетерапия на костите	
	золедренова киселина 4 mg	памидронова киселина 90 mg	золедренова киселина 4 mg	памидронова киселина 90 mg	золедренова киселина 4 mg	памидронова киселина 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	

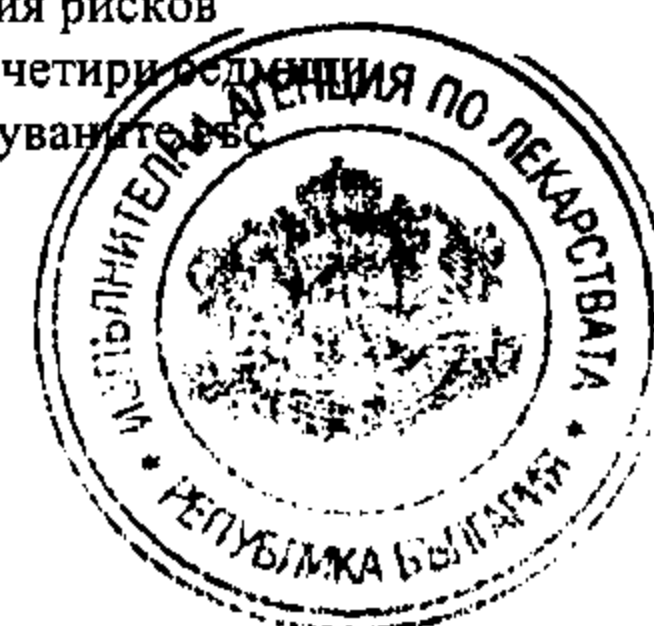
* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

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

NR Не е достигнато

NA Не е приложимо

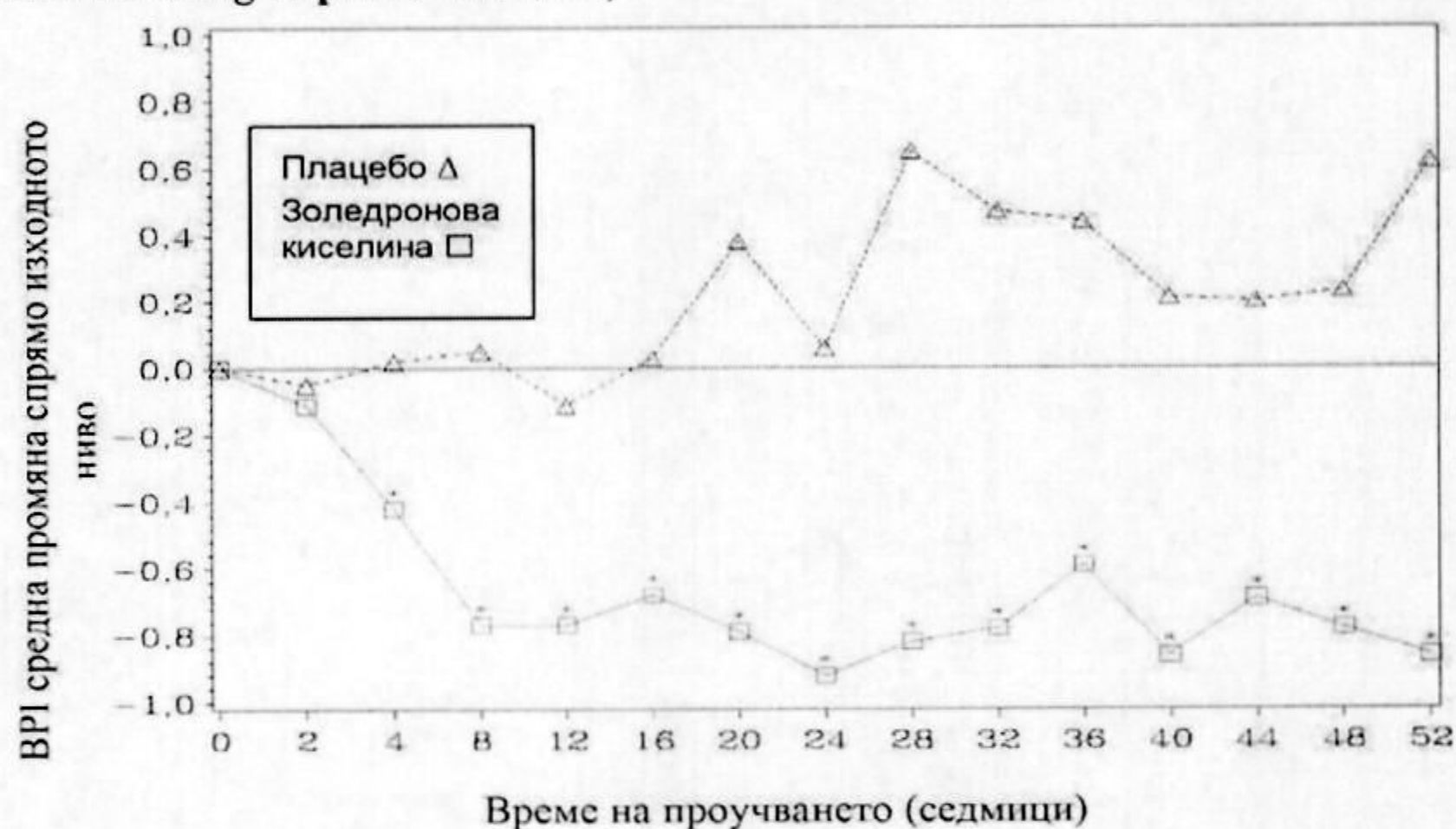
Золедренова киселина 4 mg е била изследвана и при едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 228 пациента с документиран костни метастази в резултат на рак на гърдата, за да се оцени ефектът на золедренова киселина 4 mg върху съотношението на поява на скелетно-свързани инциденти (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 золедренова киселина, или плацебо на всеки четири седмици в продължение на една година. Пациентите са били разпределени по равно между лекуваните със золедренова киселина и с плацебо групи.



Съотношението ССИ е 0,628 за золедроновата киселина и 1,096 за плацебо. Съотношението на пациентите с поне едно ССИ (с изключение на хиперкалциемия) е 29,8% в групата, лекувана със золедроната 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 в сравнение с плацебо ($p=0,007$). Золедроната 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 измервателите за болка под формата на сбор (според *Brief Pain Inventory*, BPI) се наблюдава след 4 седмици и във всеки последващ момент на измерване по време на проучването, когато се сравнява с плацебо (Фигура 1). Болковият сбор за золедроновата киселина е бил значително под изходното ниво и намалението на болката се придружава от тенденция за намален сбор при аналгетиците.

Фигура 1 Средни промени от изходно ниво в BPI скоровете. Отбелязани са статистически значимите разлики (* $p<0,05$) при сравнение между видовете терапия (золедроната киселина 4 mg спрямо плацебо)



CZOL446EUS122/SWOG проучване

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

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

Резултати от клинични проучвания при лечението на ТИХ

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



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

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

	Ден 4	Ден 7	Ден 10
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 = 0,21)*	83,3% (p = 0,010)*	86,7% (p = 0,015)*
Памидронова киселина 90 mg (N = 99)	33,3%	63,6%	69,7%

* p-нива сравнени спрямо памидронат.

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

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

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

Педиатрична популация

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

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



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

Типовете нежелани реакции, наблюдавани в популацията, са подобни на наблюдаваните преди това при възрастни пациенти с костни метастази (вж. точка 4.8). Нежеланите реакции, класифицирани според системно-органния клас и категориите честота по MedDRA, са представени в Таблица 6, както следва: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

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

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

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния продукт, съдържащ золедроната 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 дава следните фармакокинетични данни, за които е установено че са дозозависими.

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

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

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

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

Бъбречният клирънс на золедроновата киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречният клирънс представящ $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е средно 84 ± 29 ml/min (от 22 до 143 ml/min) при проучваните 64 пациенти с карцином.

Популационният анализ показва, че за пациенти с креатининов клирънс 20 ml/min (тежко бъбречно увреждане), или 50 ml/min (умерено-тежко увреждане), съответстващият предсказан клирънс на золедроновата киселина би бил 37% или съответно 72%, от този на пациентите с креатининов клирънс 84 ml/min. Достъпни са само ограничени данни за фармакокинетиката при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min).

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

Специфични популации

Педиатрични пациенти



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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Субхронична и хронична токсичност

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

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

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

Репродуктивна токсичност

Золедроновата киселина е тератогенна при плъхове при подкожни дози >0,2 mg/kg. Въпреки, че при зайци не се наблюдава тератогенност или фетотоксичност, се установява майчина токсичност. При плъхове се наблюдава дистоксия 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 тестовете за карциногенност не дават доказателства за карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

С цел избягване на възможни несъвместимости Золедронена киселина Ромфарм концентрат трябва да се разрежда с 0,9% (т./об.) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза.



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

6.3 Срок на годност

3 години

Химичната и физична стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 2°C - 8°C в стерилен физиологичен разтвор 0,9% или стерилен разтвор на декстроза (глюкоза) 5%.

От микробиологична гледна точка, разределеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не би трябвало да са по-дълги от 24 часа при 2°C - 8°C. Охладеният разтвор трябва да се доведе до стайна температура преди приложение.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на разределения инфузионен разтвор вижте точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml концентрат за инфузионен разтвор във флакон от безцветно стъкло, тип I, затворен с бромбутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева капачка с бял пластмасов диск.

Видове опаковки:

- 1 флакон с продукта в картонена кутия, заедно с листовка;
- 5 флакона с продукта (1 PVC вложка или 1 PVC/PET/PE вложка, съдържаща 5 флакона) в картонена кутия, заедно с листовка;
- 10 флакона (2 PVC вложки или 2 PVC/PET/PE вложки, съдържащи по 5 флакона) в картонена кутия, заедно с листовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение 5 ml концентрат за инфузионен разтвор от един флакон или изтегленият необходим обем концентрат трябва да се разреждат допълнително със 100 ml несъдържащ калций инфузионен разтвор (0,9% (т./об.) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% (т./об.) разтвор на глюкоза).

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

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

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

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

Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния
Лого на Rompharm Company S.R.L.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№:

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

Дата на първо разрешаване:

Дата подновяване на разрешението за употреба:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

