

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20120592
38676 26-07-2017

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золедронова киселина Сандоз 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
Zoledronic acid Sandoz 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 золедронова киселина, което съответства на 4,264 mg золедронова киселина монохидрат.

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 0,8 mg золедронова киселина.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Превенция на скелетно-свързани събития (патологични фрактури, гръбначна компресия, радиологично облъчване или хирургическа интервенция в костта или тумор-индуцирана хиперкалциемия) при възрастни пациенти с напреднал стадий на злокачествени образувания, засягащи костите.
- Лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ) при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Золедронова киселина Сандоз трябва да се предписва и прилага на пациенти само от медицински специалисти с опит в приложението на интравенозни бифосфонати.

Пациентите лекувани със Золедронова киселина Сандоз трябва да получат листовка за пациента и напомняща карта за пациента.

Дозировка

Превенция на скелетно-свързани събития при пациенти с напреднал стадий на злокачествени образувания, засягащи костите

Възрастни и хора в старческа възраст

Препоръчителната доза при превенция на скелетно-свързани събития при пациенти с напреднал стадий на злокачествени образувания, засягащи костите е 4 mg золедронова киселина на всеки 3 или 4 седмици.

Пациентите трябва да приемат перорално калций 500 mg и 400 IU витамин D дневно.



При лечение на пациенти с костни метастази за превенция на скелетно-свързани събития трябва да се има предвид, че появата на ефект от лечението се наблюдава след 2 до 3 месеца.

Лечение на ТИХ

Възрастни и хора в старческа възраст

Препоръчителната доза при хиперкалциемия (при серумен калций $\geq 12,0$ mg/dl или $3,0$ mmol/l, коригиран според албуминовата концентрация) е еднократна доза от 4 mg золедренова киселина.

Пациенти с бъбречни увреждания

ТИХ:

Лечение със Золедренова киселина Сандоз при пациенти с ТИХ, които имат тежко бъбречно нарушение, трябва да се провежда само след оценка на рисковете и ползите от терапията. При проведените клинични проучвания, пациенти със серумен креатинин > 400 $\mu\text{mol/l}$ или $> 4,5$ mg/dl са били изключвани. При пациенти с ТИХ със серумен креатинин < 400 $\mu\text{mol/l}$ или $< 4,5$ mg/dl не се изисква промяна в дозировката (вж. точка 4.4).

Превенция на скелетно-свързани събития при пациенти с напреднал стадий на злокачествени образувания засягащи костите:

Преди започване на лечение със Золедренова киселина Сандоз при пациенти с множествен миелом или метастатични костни лезии на солидни тумори, трябва да се определят серумния креатинин и креатининовия клирънс (КК). КК се изчислява от серумния креатинин по формулата на Кокрофт-Гаулт. Золедренова киселина Сандоз не се препоръчва при пациенти с данни за тежко бъбречно увреждане преди започване на терапията, като за тази популация се дефинира $\text{КК} < 30$ ml/min. При проведените клинични проучвания със золедренова киселина, пациенти със серумен креатинин > 265 $\mu\text{mol/l}$ или $> 3,0$ mg/dl са били изключвани.

За пациенти с костни метастази, при които се наблюдава леко до умерено бъбречно увреждане преди започване на терапията, като за тази популация се определя $\text{КК} 30\text{--}60$ ml/min, се препоръчва следната доза на Золедренова киселина Сандоз (вж. също точка 4.4):

Изходен креатинин клирънс (ml/min)	Препоръчителна доза Золедренова киселина Сандоз*
> 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, като се има предвид целевата стойност на площта под кривата (AUC) от 0,66 (mg·час/l) ($\text{КК} = 75$ ml/min). Понижените дози при пациенти с бъбречно нарушение се очаква да достигнат същата AUC както при пациенти с креатининов клирънс от 75 ml/min.

След започване на терапията, серумният креатинин трябва да се измерва преди всяко приложение на Золедренова киселина Сандоз и терапията трябва да се прекъсне, ако бъбречната функция се влоши. При проведените клинични проучвания влошаването на бъбречната функция се определя както следва:

- За пациенти с нормални изходни нива на креатинин ($< 1,4$ mg/dl или < 124 $\mu\text{mol/l}$), повишение от 0,5 mg/dl или 44 $\mu\text{mol/l}$;
- За пациенти с абнормни изходни нива на креатинин ($> 1,4$ mg/dl или > 124 $\mu\text{mol/l}$), повишение от 1,0 mg/dl или 88 $\mu\text{mol/l}$.

При проведените клинични проучвания, терапията със золедренова киселина се възобновява само след като нивото на креатинина достигне 10% от изходното ниво (вж. точка 4.4). Терапията със



Золедронова киселина трябва да се поднови със същата доза, която е била прилагана преди прекъсване на терапията.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Золедронова киселина Сандоз при деца на възраст от 1 до 17 години все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Золедронова киселина Сандоз 4 mg концентрат за инфузионен разтвор допълнително разреден в 100 ml (вж. точка 6.6), трябва да се приложи като еднократна венозна инфузия с продължителност не по-малка от 15 минути.

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчват по-ниски дози Золедронова киселина Сандоз (вж. точка "Дозировка" по-горе и точка 4.4).

Указание за приготвяне на по-ниски дози Золедронова киселина Сандоз

Изтеглете необходимото количество от концентрата както следва:

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

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. Изтегленото количество от концентрата трябва допълнително да се разреди 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 венозна инфузия с продължителност не по-малка от 15 минути.

Золедронова киселина Сандоз концентрат не трябва да се смесва с калциев или друг инфузионен разтвор, съдържащ двувалентен катион, като лактатен разтвор на Рингер, и трябва да се прилага като еднократен интравенозен разтвор в отделна инфузионна система.

Преди и след приложението на Золедронова киселина Сандоз пациентите трябва да бъдат хидратирани по подходящ начин.

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 приложението на Золедронова киселина Сандоз трябва да се направи оценка на пациентите, за да се осигури, че са хидратирани по подходящ начин.

Трябва да се избягва свръххидратиране при пациенти с риск от сърдечна недостатъчност.

След започване на терапия със Золедронова киселина Сандоз трябва да се следят внимателно свързаните с хиперкалциемия стандартни метаболитни параметри като серумни нива на калций, фосфати и магнезий. Ако се появи хипокалциемия, хипофосфатемия или хипомагнезиемия, е необходимо допълнително краткосрочно лечение. Нелекувани пациенти с хиперкалциемия



обикновено имат някаква степен на бъбречно увреждане и поради това е необходимо внимателно проследяване на бъбречната им функция.

Съществуват други лекарствени продукти, използвани за лечение на остеопороза и костна болест на Пейджет, които съдържат като активно вещество золедренова киселина. Пациенти, които се лекуват със Золедренова киселина Сандоз не трябва да използват едновременно други лекарствени продукти, съдържащи золедренова киселина или други бифосфонати, поради липса на данни за комбинираното им действие.

Бъбречна недостатъчност

Пациенти с ТИХ и данни за влошаване на бъбречната функция трябва да бъдат внимателно прегледани и да се направи оценка дали потенциалната полза от лечението със золедренова киселина оправдава възможния риск.

При вземане на решение за лечение на пациенти с костни метастази за превенция на скелетно-свързани събития трябва да се има предвид, че ефектът от терапията се наблюдава след 2 до 3 месеца.

Золедреновата киселина се свързва със случаи на нарушена бъбречна функция. Фактори, които могат да влошат функцията на бъбреците са дехидратация, съществуващо бъбречно увреждане, многократно приложение на золедренова киселина и други бифосфонати, както и използването на други нефротоксични лекарствени продукти. Въпреки че рискът е по-нисък при прилагане на доза от 4 mg золедренова киселина в продължение на 15 минути, нарушение на бъбречната функция не се изключва. Съобщено е за случаи на влошаване на бъбречната функция, което прогресира до бъбречна недостатъчност и хемодиализа, след еднократно първоначално приложение на доза от 4 mg золедренова киселина. При пациенти, които приемат редовно золедренова киселина в дози, препоръчвани при превенция на скелетно-свързани събития, се наблюдават повишени нива на серумния креатинин, въпреки че са по-редки.

Трябва да се измерват нивата на серумния креатинин преди прилагането на всяка доза Золедренова киселина Сандоз. Препоръчва се започване на лечението с по-ниски дози золедренова киселина при пациенти с костни метастази, с леко до умерено бъбречно увреждане. Терапията със золедренова киселина трябва да се прекрати, ако по време на лечението се влоши бъбречната функция на пациента. Терапията със золедренова киселина се възобновява само след като нивото на креатинина достигне 10% от изходното му ниво. Терапията със Золедренова киселина Сандоз трябва да се поднови със същата доза, която е била прилагана преди прекъсване на лечението.

Поради потенциалното влияние на золедреновата киселина на бъбречната функция и липсата на клинични данни за безопасност при пациенти с тежко бъбречно увреждане (определено при клинични проучвания като серумен креатинин $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ или $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ за пациенти с ТИХ и съответно $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ или $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ за пациенти с рак и костни метастази) към началото на терапията и наличие само на ограничени данни за фармакокинетиката при пациенти с тежко бъбречно увреждане преди започване на терапията (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$), не се препоръчва прилагането на золедренова киселина при пациенти с тежко бъбречно нарушение.

Чернодробна недостатъчност

Поради наличие само на ограничени клинични данни при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, специфични препоръки не могат да бъдат дадени за тази група.

Остеонекроза на челюстта

В клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит при пациенти, приемащи Золедренова киселина Сандоз се съобщава нечесто за случаи на остеонекроза на челюстта (ОНЧ).



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.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценката на индивидуалния риск за развитие на ОНЧ:

- Сила на действието на биофосфоната (по-висок риск при съединения с по-силно действие), път на въвеждане (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на биофосфоната
- 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 дентално заболяване, лоша устна хигиена, периодонтално заболяване, инвазивна дентална процедура и лошо поставени зъбни протези

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да ходят редовно на стоматологични прегледи и да съобщават незабавно, ако се появят някакви симптоми от страна на устната кухина, като клатещи се зъби, болка или подуване, или неоздравяващи разязвявания или наличие на секрция, по време на лечението със Золедронова киселина Сандоз. По време на лечението, инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани само след внимателно обсъждане и трябва да се избягват непосредствено преди прилагане на золедроновата киселина. При пациенти, които развиват остеонекроза на челюстта по време на бифосфонатна терапия, стоматологична хирургична намеса може да обостри състоянието. Няма данни дали прекъсване на терапията с бифосфонати намалява риска от остеонекроза на челюстта, ако се налага стоматологична процедура.

Терапевтичният план при всеки пациент, който развие ОНЧ, трябва да бъде изготвен при тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или дентален 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 външния слухов канал

Остеонекроза на външния слухов канал е съобщавана при бифосфонатите, основно във връзка с дългосрочно лечение. Възможни рискови фактори за остеоонекроза на външния слухов канал са употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори като инфекции или травма. Възможността за остеоонекроза на външния слухов канал трябва да се има предвид при пациенти, които приемат бифосфонати, които имат симптоми от страна на ухото, включително хронична инфекция на ухото.

Мускулно-скелетни болки

След пускане на пазара, има съобщения за тежки случаи на костни, ставни и/или мускулни болки, които понякога водят до недееспособност, при пациенти, приемащи золедронова киселина. Все пак съобщения за такива случаи са редки. Времето за поява на такива симптоми варира от един ден до няколко месеца след започване на лечението. След спиране на лечението симптомите при повечето пациенти се облекчават. При една група пациенти тези симптоми се повтарят при ново приложение на Золедронова киселина Сандоз или друг бифосфонат.



Атипични фрактури на феморалната кост

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурация фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката, характерна за непълни фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са двустранни и поради това при пациенти, лекувани с бифосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост трябва да се изследва контралатералният фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се обмисли 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 посъветвани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

Хипокалциемия

Съобщава се за случаи на хипокалциемия при пациенти, лекувани със Золедренова киселина Сандоз. Сърдечни аритмии и неврологични нежелани реакции (включително гърчове, хипоестезия и тетания) се съобщават вследствие на случаите на тежка хипокалциемия. Има съобщения за случаи на тежка хипокалциемия, изискващи хоспитализация. При определени условия е възможно хипокалциемията да бъде животозастрашаваща (вж. точка 4.8).

Необходимо е повишено внимание при прилагане на Золедренова киселина Сандоз с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват хипокалциемия, тъй като е възможно да имат синергично действие, водещо до тежка хипокалциемия (вижте точка 4.5). Необходимо е да се определят нивата на серумния калций и да се коригира хипокалциемията, преди започване на лечение със Золедренова киселина Сандоз. Пациентите трябва да получават достатъчно количество калций и витамин D под формата на хранителни добавки.

Помощни вещества с известно действие

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При проведени клинични проучвания, золедренова киселина е прилагана едновременно с най-често използваните антитуморни средства, диуретици, антибиотици и аналгетици, като не са наблюдавани клинично значими взаимодействия. Золедреновата киселина не показва значително свързване с плазмените протеини и не инхибира човешкия ензим P450 *in vitro* (вж. точка 5.2), но не са провеждани официални клинични проучвания на такива взаимодействия.

Препоръчва се особено внимание при едновременен прием на бифосфонати и аминогликозиди, калцитонин или бримкови диуретици тъй като тези продукти могат да имат адитивен ефект, в резултат на което серумното ниво на калций може да се понижи за по-дълъг период от време, отколкото е нужно (вижте точка 4.4).

Необходимо е внимание при прилагането на золедренова киселина с други потенциално нефротоксични лекарствени продукти. Трябва да се обърне внимание на възможността от поява на хипомагниемия по време на терапията.



При пациенти с множествен миелом, рискът от бъбречни нарушения може да се повиши, когато золедроновата киселина се прилага в комбинация с талидомид.

Необходимо е внимание при едновременно приложение на Золедронova киселина Сандоз и антиангиогенни лекарствени продукти, тъй като при пациенти лекувани с тях е наблюдавана повишена честота на ОНЧ.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на золедроновата киселина при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни със золедронova киселина показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Золедронova киселина Сандоз не трябва да се прилага по време на бременност. Жените в детеродна възраст трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване.

Кърмене

Не е известно дали золедроновата киселина се екскретира в кърмата. Золедронova киселина Сандоз е противопоказан при кърмещи жени (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Золедроновата киселина е оценявана при плъхове за потенциални нежелани ефекти върху фертилитета на родителската и F1 поколенията. Резултатът е бил увеличаване на фармакологичните ефекти, свързано вероятно с инхибиране усвояването на калциевите съединения в костите, което е довело до перипартална хипокалциемия, ефект на класа на бифосфонатите, дистокия и преждевременно прекратяване на проучването. Тези 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

Нежелани реакции, като замаяност и сънливост, могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини и затова е необходимо внимание при шофиране и работа с машини по време на използването на Золедронova киселина Сандоз.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често се съобщава за остра фаза на реакция до три дни след прилагане на золедронova киселина, като симптомите включват костна болка, повишена температура, умора, артралгия, миалгия, тръпки и артрит с последващо отичане на ставите, които отминават до няколко дни (вж. „Описание на избрани нежелани лекарствени реакции”).

Най-важните идентифицирани рискове при прием на золедронova киселина за одобрените показания са: влошаване на бъбречна функция, остеонекроза на челюстта, остра фаза на реакция, хипокалциемия, предсърдно мъждене, анафилаксия, интестинална белодробна болест. Честотата на тези идентифицирани рискове е посочена в Таблица 1.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Данните за следващите нежелани реакции, изброени в Таблица 1, са от клинични проучвания и от съобщения след пускането на пазара предимно при продължително лечение с 4 mg золедронova киселина:



Таблица 1

Нежеланите реакции са изброени по честота, като най-честите са първи, категориите на честота се определят съгласно следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Анемия
Нечести:	Тромбоцитопения, левкопения
Редки:	Панцитопения
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Реакции на свръхчувствителност
Редки:	Ангioneвротичен оток
Психични нарушения	
Нечести:	Тревожност, нарушения на съня
Редки:	Обърканост
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, парестезия, дисгеузия, хипоестезия, хиперестезия, тремор, сънливост
Много редки:	Конвулсии, хипоестезия и тетания (вследствие на хипокалциемия)
Нарушения на очите	
Чести:	Конюнктивит
Нечести:	Замъглено виждане, склерит и възпаление на орбитата
Редки:	Увеит
Много редки:	Еписклерит
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Хипертония, хипотония, предсърдно мъждене, хипотония, водеща до синкоп или циркулаторен колапс
Редки:	Брадикардия, нарушения на сърдечния ритъм (вследствие на хипокалциемия)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести:	Диспнея, кашлица, бронхообструкция
Редки:	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Гадене, повръщане, намален апетит
Нечести:	Диария, констипация, коремна болка, диспепсия, стоматит, сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести:	Пруритус, обрив (включително еритематозен и макуларен обрив), усилено изпотяване
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Костна болка, миалгия, артралгия, обща болка



Нечести:	Мускулни спазми, остеонекроза на челюстта
Много редки::	Остеонекроза на външния слухов канал (нежелана лекарствена реакция при клас бифосфонати)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Бъбречно увреждане
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
Редки:	Придобит синдром на Фанкони
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести:	Треска, грипоподобни симптоми (включително умора, тръпки, физическо неразположение и зачервяване на лицето)
Нечести:	Астения, периферен оток, реакции на мястото на приложение (включително болка, дразнене, подуване, индурация), болки в гърдите, увеличаване на телесното тегло, анафилактична реакция/шок, уртикария
Редки:	Артрит и оток на ставите като симптом за остра фаза на реакция
Изследвания	
Много чести:	Хипофосфатемия
Чести:	Повишение на креатинина и уреята в кръвта, хипокалциемия
Нечести:	Хипомагниемия, хипокалиемия
Редки:	Хиперкалиемия, хипернатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Бъбречно увреждане

Золедроновата киселина се свързва със случаи на нарушена бъбречна функция. При анализиране на събраните данни за лекарствена безопасност от проведени проучвания със золедронова киселина при превенция на скелетно-свързани събития при пациенти с напреднал стадий на рак засягащ костите, честотата на настъпилите бъбречни увреждания (нежелани реакции), свързани с прилагането на золедронова киселина, е както следва: при пациенти с множествен миелом (3,2%), рак на простатата (3,1%), рак на млечната жлеза (4,3%), белодробни и други солидни тумори (3,2%). Фактори, които могат да влошат функцията на бъбреците са дехидратация, съществуващо бъбречно увреждане, многократно приложение на золедронова киселина и други бифосфонати, както и едновременно прилагане на други нефротоксични лекарствени продукти, инфузия приложена за по-кратко време от препоръчаното. Съобщено е за случаи за влошаване на бъбречната функция, което прогресира до бъбречна недостатъчност и диализа, след еднократно първоначално приложение на доза от 4 mg золедронова киселина (вж. точка 4.4).

Остеонекроза на челюстта

Съобщено е за случаи на остеонекроза (главно на челюстта) предимно при онкоболни, които са на терапия с продукти, потискащи костната резорбция, като золедронова киселина (вж. точка 4.4). При много от тези пациенти се прилага химиотерапия и кортикостероиди и имат белези на локална инфекция, включително остеомиелит. По-голямата част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином, на които е направена екстракция на зъб или друг вид оперативна намеса на зъбите.

Предсърдно мъждене



При проведено 3-годишно рандомизирано, двойно-сляпо контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на доза от 5 mg золедренова киселина, приложена веднъж годишно спрямо плацебо за лечение на остеопороза след менопауза (ОСМ), всички случаи на предсърдно мъждене са 2,5% (96 от 3 862) при пациенти, на които е приложена доза от 5 mg золедренова киселина, и съответно 1,9% (75 от 3 852) при пациенти, получавали плацебо. Процентът на сериозните случаи на предсърдно мъждене са 1,3% (51 от 3 862) при пациенти, на които е приложена доза от 5 mg золедренова киселина, и съответно 0,6% (22 от 3 852) при пациенти, получавали плацебо. Дисбалансът, който е наблюдаван при това проучване, не се наблюдава при други проучвания, проведени със золедренова киселина, включително такива с дози 4 mg золедренова киселина, прилагани на всеки 3-4 седмици при пациенти с онкологични заболявания. Механизмът на действие, на който се дължи повишеният брой на случаите на предсърдно мъждене при това проведено единично проучване, не е известен.

Остра фаза на реакция

Тази нежелана реакция представлява съвкупност от симптоми, включващи треска, миалгия, главоболие, болка в крайниците, гадене, повръщане, диария, артралгия и артрит с последващо отичане на ставите. Тези симптоми се проявяват до 3 дни след инфузията на золедренова киселина, и тази реакция обикновено се нарича „грипоподобна“ или „симптом след прилагане на дозата“.

Атипични фрактури на феморалната кост

През периода след пускане в продажба има съобщения за следните нежелани реакции (с рядка честота):

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 золендренова 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 золендренова киселина, съобщените случаи на хипокалциемия и вторичното развитие на сърдечна аритмия. Освен това, съществуват доказателства за връзка между хипокалциемията и вторичното развитие на съобщените в тези случаи неврологични нежелани събития, включващи конвулсии, хипоестезия и тетания (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Клиничният опит при остро предозиране със золедренова киселина е ограничен. Има съобщение за неволно прилагане на дози до 48 mg золедренова киселина. Пациенти, на които е била приложена доза, превишаваща препоръчителната (вж. точка 4.2), трябва да бъдат внимателно проследявани, тъй като може да се наблюдава бъбречно увреждане (включително бъбречна недостатъчност) и отклонения в нивата на серумните електролити (включително калций, фосфор, магнезий). В случай на хипокалциемия трябва да се приложи чрез инфузия 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 действа предимно на костите. Тя инхибира остеокластната костна резорбция.

Избирателното действие на бифосфонатите върху костта се дължи на техния висок афинитет към минерализираната кост, но точният механизъм на действие, водещ до инхибиране на остеокластната активност, е все още неизяснен. При проведени продължителни проучвания върху животни е установено, че золедроновата киселина инхибира костната резорбция, без да повлиява отрицателно образуването, минерализацията или механичните свойства на костите.

Освен че е мощен инхибитор на костната резорбция, золедроновата киселина притежава също и някои противотуморни свойства, които биха могли да допринесат за общата ефикасност на терапията на метастатични костни заболявания. Следните свойства са демонстрирани в предклинични проучвания:

- *In vivo*: Инхибиране на остеокластната костна резорбция, която променя костномозъчната микросреда, като я прави по-слабо податлива на туморния клетъчен растеж, антиангиогенна активност и обезболяващо действие.
- *In vitro*: Инхибиране на остеобластната пролиферация, директна цитостатична и проапоптична активност върху туморните клетки, синергичен цитостатичен ефект с други противоракови лекарствени средства, антиадхезивна/антиинвазивна активност.

Резултати от клинични проучвания за превенция на скелетно-свързани събития при пациенти с напреднал стадий на злокачествени заболявания, които засягат костите.

Първото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване сравнява золедронова киселина 4 mg и плацебо за превенция на скелетно-свързани събития (ССС) при пациенти с рак на простатата. Золедронова киселина 4 mg значително понижава процента пациенти, при които възниква поне едно скелетно-свързано събитие (ССС), отлага появата на първото скелетно-свързано събитие (ССС) с повече от 5 месеца, понижава годишната честота на поява на събития на пациент - степен на костна морбидност. Анализ на множество събития показва понижение с 36% на риска от развитие на СССР при прилагане на золедронова киселина 4 mg в сравнение с плацебо. Пациентите, получаващи золедронова киселина 4 mg, съобщават за по-малко засилване на болката спрямо тези, получаващи плацебо, като разликата достига статистическа значимост през 3-ия, 9-ия, 21-ия и 24-ия месец. По-малка част от пациентите, получаващи золедронова киселина 4 mg са имали патологични фрактури. Терапевтичните ефекти са по-слабо изразени при пациенти с бластни лезии. Резултатите за ефикасността са представени в Таблица 2.

Второто проучване, включващо пациенти със солидни тумори, различни от рак на млечната жлеза или простатата, показва, че золедронова киселина 4 mg значително понижава процента на пациенти със СССР, отлага появата на първото СССР с повече от 2 месеца и понижава степента на костна морбидност. Анализ на множество събития показва понижение с 30,7% на риска от развитие на СССР при прилагане на золедронова киселина 4 mg в сравнение с плацебо. Резултатите за ефикасността са представени в Таблица 3.

Таблица 2: Резултати за ефикасност (пациенти с рак на простатата, получаващи хормонална терапия)

	<u>Всяко СССР (+ТИХ)</u>	<u>Фрактури*</u>	<u>Радиационна терапия на костта</u>
--	--------------------------	------------------	--------------------------------------



	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо
N	214	208	214	208	214	208
Процент пациенти със ССС (%)	38	49	17	25	26	33
p-стойност	0,028		0,052		0,119	
Средно време до поява на СССР (дни)	488	321	НД	НД	НД	640
p-стойност	0,009		0,020		0,055	
Степен на костна морбидност	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-стойност	0,005		0,023		0,060	
Намаление на риска от множество събития** (%)	36	-	НП	НП	НП	НП
p-стойност	0,002		НП		НП	

* Включително вертебрални и невертебрални фрактури

** За всички СССР, общ брой, както и време до всяко събитие по време на проучването

НД – не е достигнато

НП – не е приложимо

Таблица 3: Резултати за ефикасност (пациенти с други солидни тумори, различни от рак на млечната жлеза или на простатата)

	<u>Всяко СССР (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Радиационна терапия на костта</u>	
	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо
N	257	250	257	250	257	250
Процент пациенти със ССС (%)	39	48	16	22	29	34
p-стойност	0,039		0,064		0,173	
Средно време до поява на СССР (дни)	236	155	НД	НД	424	307
p-стойност	0,009		0,020		0,079	
Степен на костна морбидност	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-стойност	0,012		0,066		0,099	
Намаление на риска от множество събития** (%)	30,7	-	НП	НП	НП	НП
p-стойност	0,003		НП		НП	

* Включително вертебрални и невертебрални фрактури

** За всички СССР, общ брой, както и време до всяко събитие по време на проучването



НД – не е достигнато
НП – не е приложимо

В хода на трето рандомизирано, двойно-сляпо проучване от фаза III, приложението на золедренова киселина 4 mg или памидронат 90 mg, прилагани на всеки 3 до 4 седмици, се сравняват при пациенти с множествен миелом или рак на млечната жлеза с поне една костна лезия. Резултатите показват, че золедренова киселина 4 mg има ефикасност, сравнима с тази на памидронат 90 mg при превенция на ССС. Анализ на множество събития показва значително понижаване на риска при 16% от пациентите, получаващи золедренова киселина 4 mg в сравнение с тези, получаващи памидронат 90 mg. Резултатите за ефикасността са представени в Таблица 4.

Таблица 4: Резултати за ефикасност (пациенти с рак на млечната жлеза и множествен миелом)

	<u>Всяко ССС (+ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Радиационна терапия на костта</u>	
	Золедренова киселина 4 mg	Пам 90 mg	Золедренова киселина 4 mg	Пам 90 mg	Золедренова киселина 4 mg	Пам 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Процент пациенти със ССС (%)	48	52	37	39	19	24
р-стойност	0,198		0,653		0,037	
Средно време до поява на ССС (дни)	376	356	НД	714	НД	НД
р-стойност	0,151		0,672		0,026	
Степен на костна морбидност	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
р-стойност	0,084		0,614		0,015	
Намаление на риска от множество събития ** (%)	16	-	НП	НП	НП	НП
р-стойност	0,030		НП		НП	

* Включително вертебрални и невертебрални фрактури

** За всички ССС, общ брой, както и време до всяко събитие по време на проучването

НД – не е достигнато

НП – не е приложимо

Золедренова киселина 4 mg е проучена също в двойно-сляпо, рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 228 пациенти с документиранни костни метастази от рак на млечната жлеза. В проучването е оценен ефектът на золедренова киселина 4 mg върху степента на скелетно-свързани събития (ССС), като степента е изчислена от общия брой ССС (с изключение на хиперкалциемия и лекувани предишни фрактури), разделен на общия рисков период. Пациентите са получавали золедренова киселина 4 mg или плацебо веднъж на всеки четири седмици в продължение на една година. Пациентите са разпределени по равно в две групи – за лечение със золедренова киселина и плацебо.

Степента на ССС (събития/човек годишно) е 0,628 за золедренова киселина и 1,096 за плацебо.

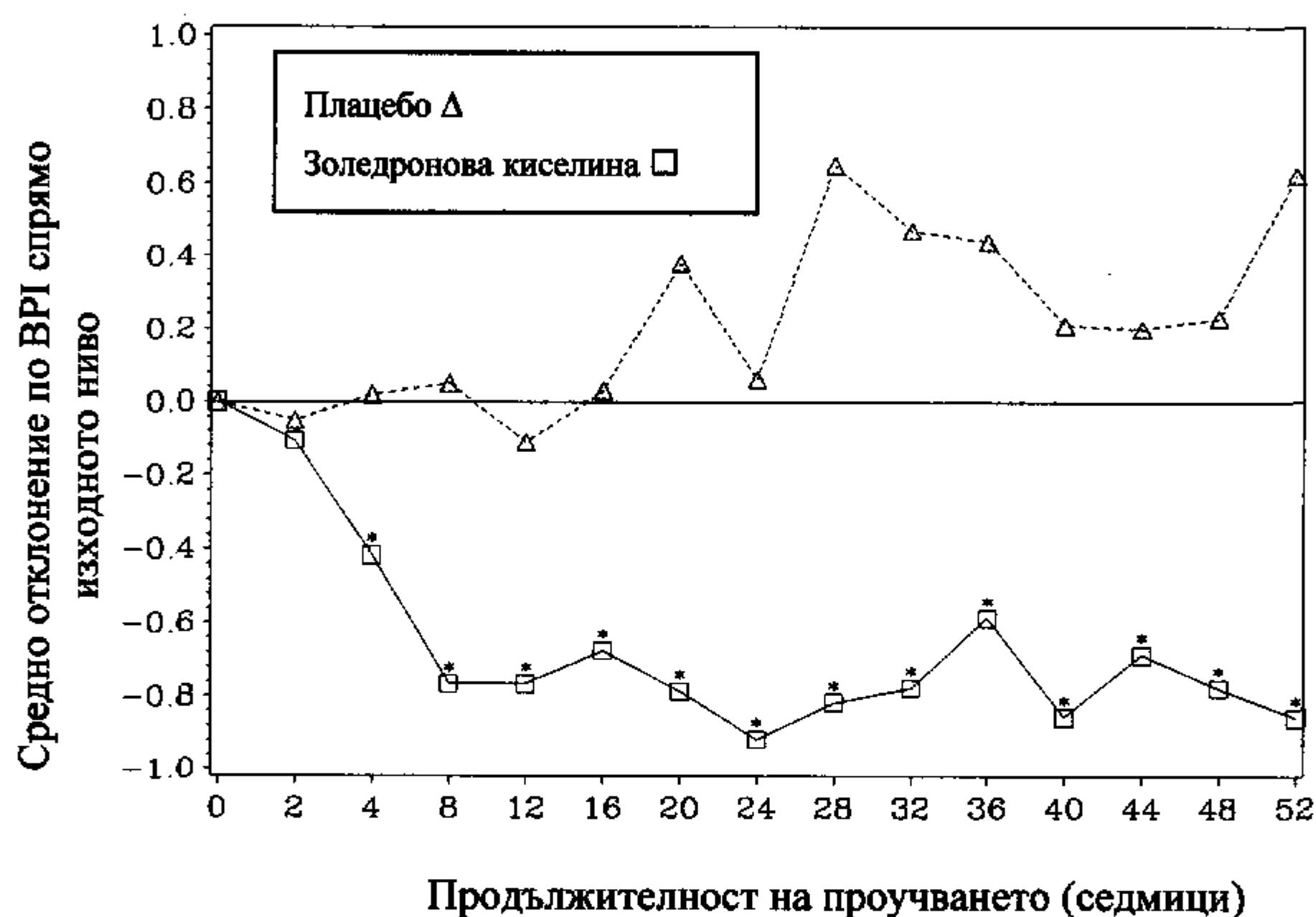
Делът на пациентите с поне едно ССС (с изключение на хиперкалциемия) е 29,8% в групата, лекувана със золедренова киселина, и 49,6% в групата с плацебо (p=0,003). Средното време до поява на първо ССС не е достигнато при золедреновата киселина до края на проучването и



значително по-удължено в сравнение с плацебо ($p=0,007$). Анализ на множество събития показва понижение с 41% на риска от развитие на ССС при прилагане на золедренова киселина 4 mg (степен на риска $=0,59$, $p=0,019$) в сравнение с плацебо.

Групата, лекувана със золедренова киселина, показва значително подобрене по отношение степента на болка (използвана е Скала за кратка оценка на болката (Brief Pain Inventory, BPI)), което настъпва през 4-та седмица и се наблюдава по всяко време след това през периода на проучването в сравнение с плацебо (Фигура 1). Степента на болка при използване на золедренова киселина е постоянно по-ниска спрямо изходното ниво и намаляването на болката е придружено с тенденция за понижаване на степента на аналгезия.

Фигура 1. Средно отклонение спрямо изходното ниво в степента по скалата BPI.
Статистически значимите разлики са отбелязани (* $p<0,05$) при сравняване на двата вида терапия (4 mg золедренова киселина спрямо плацебо)



Резултати от клинични проучвания при лечение на ТИХ

В клинични проучвания при тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ) е демонстрирано, че действието на золедреновата киселина се характеризира с понижаване на серумните нива на калций и екскрецията на калций в урината. Във фаза I, за определяне на дозата при пациенти с лека до умерена тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), изпитваните ефективни дози са в диапазон приблизително от 1,2 до 2,5 mg.

За оценка на ефективността на золедренова киселина 4 mg в сравнение с памидронат 90 mg при пациенти с ТИХ са комбинирани резултатите от две главни многоцентрови клинични проучвания с предварително планиран анализ. Нивата на коригирания серумен калций по-бързо се нормализират през 4-ия ден при прилагане на золедренова киселина 8 mg и на 7-ия ден при прилагане на золедренова киселина 4 mg и 8 mg. Наблюдавани са следните стойности на терапевтичен отговор:

Таблица 5: Дял на пациентите (в съответните дни), които се повлияват напълно в комбинираният проучвания при ТИХ



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

Средното време за нормокалциемия е 4 дни. Средното време за релапс (повторно повишаване на коригираните с албумин нива на серумен калций $\geq 2,9$ mmol/l) е от 30 до 40 дни при пациенти, лекувани със золедронова киселина и 17 дни при пациенти, лекувани с памидронат 90 mg (p-стойности: 0,001 за 4 mg и 0,007 за 8 mg золедронова киселина). Няма статистически значими разлики между двете дози золедронова киселина.

В хода на клинични проучвания 69 пациенти с релапс или неповлияни от първоначалното лечение (золедронова киселина 4 mg, 8 mg или памидронат 90 mg), са били лекувани със золедронова киселина 8 mg. Степента на повлияване на тези пациенти е около 52%. Тъй като тези пациенти са били лекувани повторно само с доза от 8 mg, няма данни за сравнение с доза от 4 mg.

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

Педиатрична популация

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

При едно проведено международно, многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване със 74 и 76 пациенти във всяка група, са сравнени ефектите на интравенозно приложени золедронова киселина и памидронат при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) с тежка форма на остеогенеза имперфекта (тип I, III и IV). Продължителността на проучването е 12 месеца, с период на предварителен скрининг от 4 до 9 седмици, през който пациентите са приемали поне 2 седмици допълнително витамин D и калций. Според плана на клиничното проучване на пациенти от 1 до 3 години е прилагана 0,025 mg/kg золедронова киселина (максимална еднократна доза до 0,35 mg) на всеки 3 месеца, а на пациенти от 3 до 17 години е прилагана 0,05 mg/kg золедронова киселина (максимална еднократна доза до 0,83 mg) на всеки 3 месеца. Срокът на проучването е бил удължен с цел да се проучи като цяло продължително лечение със золедронова киселина и безопасността на продукта по отношение на бъбречната функция при прилагане на золедронова киселина веднъж или два пъти годишно при удължаване на периода на лечение с повече от 12 месеца при деца, които са преминали едногодишен курс на лечение или със золедронова киселина, или с памидронат по време на основното проучване.

Първичната крайна точка на проучването е промяната (в проценти) спрямо изходното ниво на минералната костна плътност (МКП) на лумбалния дял на гръбначния стълб след 12-месечна терапия. Прогнозираните ефекти и резултатите от лечението върху МКП са сходни, но дизайнът на проучването не позволява да се установи дали ефикасността на золедронова киселина е по-ниска. В този случай няма ясно доказателство за ефикасността при фрактури или болка. Съобщени са случаи за нежелани събития, като фрактури на дългите кости на краката, приблизително 24% (на бедрената кост) и 14% (на подбедрицата) при прилагане на золедронова киселина, спрямо 12% и 5% при прилагане на памидронат при пациенти с тежка форма на остеогенеза имперфекта, независимо от типа на заболяването и причината за фрактурите, като общият брой на случаите на фрактури е сходен при прилагане на золедронова киселина и памидронат: 43% (32/74) спрямо 41% (31/76). Тълкуването на резултатите относно риска от фрактури се затруднява от факта, че



фрактурите са много чести при пациенти с тежка форма на остеогенеза имперфекта, тъй като са част от самото заболяване.

Типовите нежелани реакции, които са наблюдавани при тази възрастова група, са подобни на нежеланите реакции, които се проявяват при възрастни пациенти с напреднал стадий на злокачествени заболявания, които засягат костите (вж. точка 4.8). Нежеланите реакции са представени в Таблица 6, подредени по честота. Използвана е следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 6: Нежелани реакции наблюдавани при педиатрични пациенти с тежка форма на остеогенеза имперфекта ¹

Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Сърдечни нарушения	
Чести:	Тахикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Назофарингит
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Гадене, повръщане,
Чести:	Коремна болка
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Болка в крайниците, артралгия, мускулно-скелетна болка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Пирексия, умора
Чести:	Остра фаза на реакция, болка
Изследвания	
Много чести:	Хипокалциемия
Чести:	Хипофосфатемия

¹ Нежеланите реакции с честота под 5% са медицински оценени и показват, че са част от добре познатия профил на безопасност на золедроновата киселина (вж. точка 4.8)

При педиатрични пациенти с тежка форма на остеогенеза имперфекта прилагането на золедроновата киселина се свързва с по-силно изразен риск за остра фаза на реакция, хипокалциемия и необяснима тахикардия в сравнение с приложението на памидронат, но тази разлика намалява при следващите инфузии.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

При еднократни и многократни 5- и 15-минутни инфузии на 2, 4, 8 и 16 mg золедронova киселина при 64 пациенти с костни метастази са получени следните фармакокинетични данни, за които е установено, че не зависят от дозата.



След започване на инфузията на золедроновата 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 втора инфузия след 28 дни.

Интравенозно приложената золедроновата киселина се елиминира посредством трифазен процес: бързо двуфазово напускане на 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. Золедроновата киселина не се акумулира в плазмата след многократни дози, прилагани на всеки 28 дни. Золедроновата киселина не се метаболизира и се екскретира непроменена през бъбреците. $39 \pm 16\%$ от приложената доза се откриват в урината 24 часа след прилагането, като останалото количество се свързва основно с костната тъкан. Тя се освобождава много бавно от костната тъкан и се връща обратно в системната циркулация, като се елиминира през бъбреците. Тоталният 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 золедроновата киселина в края на инфузията, но не оказва ефект по отношение на площта под кривата на плазмената концентрация спрямо времето.

Вариабилността на фармакокинетичните параметри на золедроновата киселина между пациентите е висока, както и при останалите бифосфонати.

Няма данни за фармакокинетиката на золедроновата киселина при пациенти с хиперкалциемия или при пациенти с чернодробна недостатъчност. Золедроновата киселина не инхибира човешкия ензим P450 *in vitro*, не търпи биотрансформация и при опити с животни по-малко от 3% от приложената доза се откриват в изпражненията, което предполага, че чернодробната функция не оказва влияние на фармакокинетиката на золедроновата киселина.

Бъбречният клирънс на золедроновата киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречния клирънс представлява $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е средно 84 ± 29 ml/min (в диапазон от 22 до 143 ml/min) при проучване на 64 пациенти с рак. Популационният анализ показва, че за пациент с креатининов клирънс 20 ml/min (тежко бъбречно увреждане) или 50 ml/min (умерено увреждане), съответният предполагаем клирънс на золедроновата киселина ще бъде съответно 37% или 72% от този, при пациент с креатининов клирънс 84 ml/min. Ограничени фармакокинетични данни са налице 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.

Специални популации

Педиатрични пациенти

От ограничени фармакокинетични данни при деца с тежка форма на остеогенеза имперфекта се предполага, че фармакокинетиката на золедроновата киселина при деца на възраст от 3 до 17 години е сходна с тази при възрастни пациенти при сходна доза на база mg/kg. Възрастта, телесното тегло, пола и креатининовият клирънс не оказват влияние на 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 толерира добре при подкожно приложение при плъхове и интравенозно приложение при кучета на дози до 0,02 mg/kg на ден в продължение на 4 седмици.

Приложението на 0,001 mg/kg/дневно подкожно при плъхове и 0,005 mg/kg/дневно интравенозно при кучета 2-3 пъти дневно в продължение на 52 седмици се толерира също добре.

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

В дългосрочни проучвания с многократни, парентерално приложени дози при животни, границите на лекарствена безопасност по отношение на бъбречната функция са тесни, но кумулативните нива без нежелани реакции (NOAELs) при проучвания с еднократна доза (1,6 mg/kg) и при проучвания с многократни дози с продължителност до един месец (0.06–0.6 mg/kg/дневно), не показват бъбречни ефекти при дози, еквивалентни или по-високи от най-високата терапевтична доза при хората.

Продължително многократно приложение в дози, включващи най-високата терапевтична доза при хора, золедроновата киселина причинява токсични ефекти в други органи, включително стомашно-чревния тракт, черен дроб, слезка и бели дробове, и в местата на приложение.

Репродуктивна токсичност

Золедроновата киселина има тератогенен ефект при плъхове при подкожно прилагане на дози $\geq 0,2$ mg/kg. Въпреки че не е наблюдаван тератогенен ефект или фетотоксичност при зайци, установена е токсичност при майките. При проведени тестове при плъхове се наблюдава дистокия при най-ниската доза (0,01 mg/kg телесно тегло).

Мутагенност и канцерогенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Натриев цитрат (E331)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с калциев или друг инфузионен разтвор, съдържащ двувалентен катион, като лактатен разтвор на Рингер, и трябва да се прилага като еднократен интравенозен разтвор в отделна инфузионна система.

6.3 Срок на годност

3 години.



Лекарственият продукт трябва да се използва веднага след първото отваряне. Изхвърлете неизползваното количество.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

За условията на съхранение след разтваряне на инфузионния разтвор, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Золедронова киселина Сандоз 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор се предлага в опаковки, съдържащи 1, 4 или 10 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Флакон: 5 ml пластмасов флакон, направен от безцветен циклоолефинов съполимер с бромбутилова гумена запушалка, покрита с флуорополимер и алуминиева обкатка с отстраняващо се пластмасово капаче.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди прилагане 5,0 ml концентрат от един флакон или изтегленото необходимо количество от концентрата трябва да се разрежи допълнително със 100 ml инфузионен разтвор, който не съдържа калций (0,9% об/т разтвор на натриев хлорид или 5% об/т разтвор на глюкоза).

Допълнителна информация за работа със Золедронова киселина Сандоз, включително указание за приготвяне на по-ниски дози, е посочена в точка 4.2.

По време на приготвяне на разтвора трябва да се използват асептични техники. За еднократна употреба.

Да се използва само бистър разтвор, без частици или промяна в цвета.

Препоръчва се на медицинския персонал да не изхвърля неизползвания Золедронова киселина Сандоз в канализацията.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d
Verovškova 57, Ljubljana,
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120592

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



21/12/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2016

