

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Един ml концентрат съдържа 0,8 mg золедронова киселина (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Бистър и безцветен концентрат за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Предотвратяване на скелетно-свързани инциденти (патологични фрактури, компресия на прешлени, облъчване или хирургически интервенции на костите или тумор-индуцирана хиперкалциемия) при възрастни пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите.
- Лечение на възрастни пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Золедронова киселина Алвоген трябва да се предписва и прилага само от медицински специалисти с опит в прилагането на интравенозни бифосфонати. Пациентите, лекувани със Золедронова киселина Алвоген, трябва да получат листовката на продукта и напомнящата карта на пациента.

Дозировка

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

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200088
Разрешение №	BG/MK/HB-50483
Одобрение №	18-05-2020



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.

Лечение на ТИХ

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

ТИХ:

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

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

Преди започване на лечение със Золедронова киселина Алвоген при пациенти с мултиплен миелом или метастатични костни лезии от солидни тумори трябва да бъдат определени серумния креатинин и креатининовия клирънс (CLcr). CLcr се изчислява от серумния креатинин чрез формулата на Cockcroft-Gault. Золедронова киселина Алвоген 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 золедронова киселина пациентите със серумен креатинин > 265 микромола/l или $> 3,0$ mg/dl са изключвани.

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

Изходен креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчителна доза Золедронова киселина Алвоген*
> 60	$4,0$ mg золедронова киселина
50-60	$3,5$ mg* золедронова киселина
40-49	$3,3$ mg* золедронова киселина
30-39	$3,0$ mg* золедронова 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 Золедронова киселина Алвоген 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 микромола/l), покачване с $0,5$ mg/dl или 44 микромола/l;
- За пациенти с повишен изходен креатинин ($> 1,4$ mg/dl или > 124 микромола/l), покачване с $1,0$ mg/dl или 88 микромола/l.

В клиничните проучвания лечението със золедронова киселина се започва отново, когато стойностите на креатинина се възстановят в рамките на 10% от изходните нива (вж. точка 4.4). При подновяване на лечението със Золедронова киселина Алвоген трябва да се прилагат същите дози, както преди прекъсване на лечението.



Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

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

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

Инструкции за приготвяне на намалени дози Золедронова киселина Алвоген

Изтеглете подходящия обем от необходимия концентрат, както следва:

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

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

Золедронова киселина Алвоген не трябва да се смесва с калций или 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 Золедронова киселина Алвоген.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, към други бифосфонати или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

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

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

След започване на лечението със Золедронова киселина Алвоген трябва внимателно да бъдат проследявани стандартните метаболитни параметри, свързани с хиперкалциемия, хипокалциемия, серумни калций, фосфати и магнезий. При поява на хипокалциемия, хипофосфатемия или хипомагнезиемия може да е необходимо да се проведе краткосрочна заместителна терапия. Нелекуваните пациенти с хиперкалциемия обикновено имат известно влошаване на бъбречната



функция и поради това трябва да се има предвид внимателно проследяване на бъбречната функция.

Налични са и други продукти, съдържащи золедренова киселина като активно вещество, за показанието остеопороза и за лечение на болест на Paget. Пациенти, лекувани със Золедренова киселина Алвоген не трябва да се лекуват с подобни продукти или каквито и да е други бифосфонати едновременно, тъй като комбинираният ефект от двете вещества не е известен.

Бъбречна недостатъчност

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

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

Золедренова киселина, използвана, както е показано в точки 4.1 и 4.2, е свързана със съобщения за случаи на бъбречна дисфункция. Факторите, които могат да повишат потенциала за влошаване на бъбречната функция, включват дехидратация, предхождащо бъбречно увреждане, многократни цикли на лечение със золедренова киселина и други бифосфонати, също така и приложение на други нефротоксични лекарствени продукти. Въпреки че рискът се намалява при доза на золедреновата 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 бъбречна недостатъчност и диализа при пациенти след началната доза или при еднократно прилагане на 4 mg золедренова киселина. Покачване на серумния креатинин, макар и по-рядко, също настъпва при някои пациенти, при които золедренова киселина се прилага хронично в препоръчителната доза за предотвратяване на скелетно-свързани инциденти.

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

От гледна точка на потенциалното влияние на золедреновата киселина върху бъбречната функция липсата на данни за клинична безопасност при пациентите с изходно тежко бъбречно увреждане (в клиничните проучвания дефинирано като серумен креатинин ≥ 400 микромола/l или $\geq 4,5$ mg/dl при пациенти с ТИХ и съответно ≥ 265 микромола/l или $\geq 3,0$ mg/dl при пациенти с карцином и костни метастази) и ограничените фармакокинетични данни при пациенти с изходно тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) приложението на Золедренова киселина Алвоген 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 само ограничени клинични данни.



Остеонекроза

Остеонекроза на челюстта

В клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит при пациенти, приемащи золедренова киселина се съобщава нечесто за случаи на остеоонекроза 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.

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

- Силата на бифосфоната (по-висок риск при по-силни активни вещества), пътят на въвеждане (по-висок риск при парентерално въвеждане) и кумулативната доза на бифосфоната.
- Злокачествено заболяване, коморбидни състояния (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене.
- Съпътстващи терапии: химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата (вж. точка 4.5), лъчетерапия в областта на шията и главата, кортикостероиди.
- Анамнеза за заболяване на зъбите, лоша устна хигиена, заболяване на периодонта, инвазивни стоматологични процедури (напр. екстракция на зъби) и лошо поставени 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, неоздравяващи разязвявания или наличие на секречия, по време на лечението със Золедренова киселина Алвоген. По време на лечението инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани само след внимателно обсъждане и трябва да се избягват непосредствено преди прилагане на золедреновата киселина. При пациенти, развиващи остеоонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати, стоматологична оперативна намеса може да утежни състоянието. За пациентите, нуждаещи се от зъбни процедури, не съществуват данни дали прекратяването на лечението с бифосфонат намалява риска от остеоонекроза на челюстта.

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

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



Мускулно-скелетни болки

В постмаркетинговия опит са съобщавани тежки и понякога инвалидизиращи костни, ставни и/или мускулни болки при пациенти, които получават золедронова киселина, както е показано в точки 4.1 и 4.2. 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, хипоестезия и тетания) се съобщават вторично в случаите на тежка хипокалциемия. Има съобщения за случай на тежка хипокалциемия, изискваща хоспитализация. При определени условия е възможно хипокалциемията да бъде животозастрашаваща (вж. точка 4.8).

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

Помощно вещество

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В клинични проучвания золедронова киселина, използвана както е показано в точка 4.1, е прилагана едновременно с често използвани противоракови средства, диуретици, антиеметици и аналгетици, без да се извършват клинично значими взаимодействия. Золедронова 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 Золедронова киселина Алвоген се прилага с други потенциално нефротоксични лекарствени продукти. Трябва да се обърне внимание на възможността за развитие на хипомагниземия по време на лечението.

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

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Золедронова киселина Алвоген 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

Липсват или има ограничени данни от употребата на золедронова киселина при бременни жени. Проучванията със золедронова киселина при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Золедронова киселина Алвоген не трябва да се използва по време на бременност. Жените с детороден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване.

Кърмене

Не е известно дали золедроновата киселина се екскретира в човешката кърма. Золедронова киселина Алвоген 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, свързани 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 или работа с машини, поради тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на Золедронова киселина Алвоген при шофиране и при работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В рамките на три дни след прилагането на золедронова киселина, използвана, както е показано в точки 4.1 и 4.2, се съобщава най-често за острофазови нежелани реакции със симптоми включващи костна болка, висока температура, умора, артралгия, миалгия, ригор и зъбна с последващ оток на ставите; тези симптоми обикновено отшумяват в рамките на няколко дни (вж. описанието на избрани нежелани реакции).



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

Нарушение на бъбречната функция, остеонекроза на челюстта, острофазова реакция, хипокалциемия, предсърдно мъждене, анафилаксия, интерстициална 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 золедронова киселина:

Таблица 1

Нежеланите реакции са подредени в зависимост от честотата, в началото най-често срещаните, като се използва следното определение: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), 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, нарушение на съня
Редки:	Обърканост
Нарушения на нервната система	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Замаяност, парестезии, 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, сърдечна аритмия (вследствие на хипокалциемия)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести:	Диспнея, кашлица, бронхоконстрикция
Редки:	Интерстициално белодробно заболяване
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 потобъзвличане



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 бифосфонати) и на други анатомични места, включително фемура и тазовата кост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Нарушение на бъбречната функция
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия
Редки:	Придобит синдром на Фанкони
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести:	Висока температура, грипоподобен синдром (включително умора, ригор, неразположение и зачервяване)
Нечести:	Астения, периферни отоци, реакции на мястото на инжектиране (включително болка, дразнене, подуване, уплътняване), гръдна болка, покачване на теллото, анафилактична реакция/шок, уртикария
Редки:	Артрит и оток на ставите, като симптом на острофазова реакция
Изследвания	
Много чести:	Хипофосфатемия
Чести:	Увеличени креатинин и урея в кръвта, хипокалциемия
Нечести:	Хипомагнезиемия, хипокалиемия
Редки:	Хиперкалиемия, хипернатриемия

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушение на бъбречната функция

Золедронова киселина, използвана, както е показано в точки 4.1 и 4.2, е свързана със съобщения за случаи на бъбречна дисфункция. В сборен анализ на данните за безопасност на золедронова киселина от регистрационни проучвания за предотвратяване на скелетно-свързани събития при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, честотата на нежеланите събития, свързани с бъбречно увреждане, за които се подозира, че са свързани със золедронова киселина (нежелани реакции), е следната: мултиплен миелом (3,2%), рак на простатата (3,1%), рак на гърдата (4,3%), белодробни и други солидни тумори (3,2%). Факторите, които могат да допринесат за влошаване на бъбречната функция, включват дехидратация, предшестващо бъбречно увреждане, многократно провеждане на лечебни цикли със золедронова киселина или други бифосфонати, съвместна употреба с нефротоксични лекарствени продукти или прилагане на инфузията за по-кратко време от указаното. Съобщава се за влошаване на бъбречната функция, прогресия до бъбречна недостатъчност и диализа при прилагане на началната доза или при 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. Голямата част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином, на които е направена екстракционна зъб или друг вид оперативна намеса на зъбите.



Предсърдно мъждене

При едно 3-годишно, рандомизирано, двойно-сляпо, 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 3862) и 1,9% (75 от общо 3852) 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 3862) и 0,6% (22 от общо 3852) 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 на золедренова киселина (използвана, както е показано в точки 4.1 и 4.2) и се определя също така с понятия като „грипоподобни” или „последозови” симптоми.

Атипични фрактури на фемура

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

НЛР, свързани с хипокалциемия

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Клиничният опит с остро предозиране 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

Начин на действие

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 антигуморни 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, антиангиогенетична и противоболкова активност.
- *In vitro*: Потискане пролиферацията на остеобластите, директен цитостатичен и проапоптоичен ефект спрямо туморните клетки, синергичен цитостатичен ефект с другите противоракови средства, противоадхезивна и антиинвазивна активност.

Клинична ефикасност и безопасност

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, като разликата достига значимост в месеците 3, 9, 21 и 24. По-малко пациенти, лекувани със золедронова киселина 4 mg, имат патологични фрактури. Лечебните ефекти са по-слабо изразени при пациенти с бластни лезии. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 2.

Във второ проучване, включващо солидни тумори, различни от рака на гърдата 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 в Таблица 3.

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



	<u>Всеки ИСС (+ ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова 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 време 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)

	<u>Всеки ИСС (+ ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова 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	
Медиана на 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		0,009	



	<u>Всеки ИСС (+ ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо	Золедронова киселина 4 mg	Плацебо
Намалвяване на риска от преживвяване на множество инциденти** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
стойност на p	0,003		NA		NA	

* Включва фрактури на прешлени и други фрактури

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

NR Не е достигнато

NA Не е приложимо

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

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

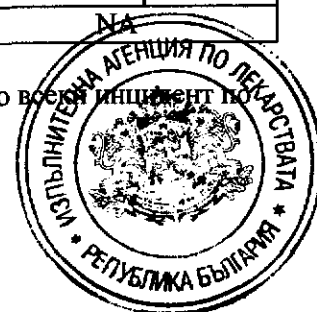
	<u>Всеки ИСС (+ ТИХ)</u>		<u>Фрактури*</u>		<u>Лъчетерапия на костите</u>	
	Золедронова киселина 4 mg	Пам 90 mg	Золедронова киселина 4 mg	Пам 90 mg	Золедронова киселина 4 mg	Пам 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Пациенти със ССИ (%)	48	52	37	39	19	24
стойност на p	0,198		0,653		0,037	
Медиана на време 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	
Намалвяване на риска от преживвяване 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

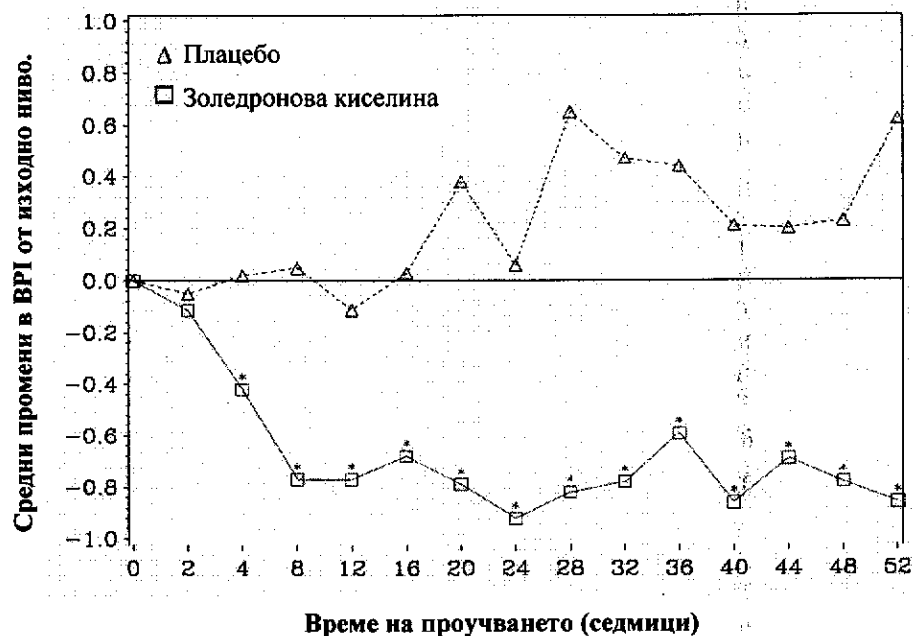


Золедронова киселина 4 mg е била изследвана и при едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 228 пациенти с документиран костни метастази в резултат на рак на гърдата, за да се оцени ефектът на золедронова киселина 4 mg върху съотношението на поява на скелетно-свързани инциденти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

Съотношението (инциденти/пациенти на година) 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 золедронова киселина, спрямо 49,6% при плацебо групата ($p = 0,003$). Медианата на времето до настъпване на първо ССИ не е постигнато в групата на золедроновата киселина в края на проучването и е значително по-дълго в сравнение с плацебо ($p = 0,007$). Золедронова киселина 4 mg е довела до понижаване на риска от ССИ с 41% при анализа на многобройни инциденти (съотношение на риска = 0,59, $p = 0,019$) спрямо плацебо.

В групата на золедроновата киселина статистически значимо подобрение в скората за болка (според Brief Pain Inventory, BPI) се наблюдава след 4 седмици и във всеки последващ момент на измерване по време на проучването, когато се сравнява с плацебо (Фигура 1). Скорът за болка за 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 в BPI скорите от изходно ниво. Отбелязани са статистически значимите разлики (* $p < 0,05$) при сравнение между видовете терапия (золедронова киселина 4 mg спрямо плацебо)



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 лека до умерено изразена тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ) ефективните терапевтични 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 ден 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 = 0,021)*	83,3% (p = 0,010)*	86,7% (p = 0,015)*
Памидронат 90 mg (N = 99)	33,3%	63,6%	69,7%

*p-нива, сравнени спрямо памидронат.

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

В клинични проучвания 69 пациенти, които имат рецидиви след или са рефрактерни към първоначалното лечение (золедронова киселина 4 mg, 8 mg или памидронат 90 mg) са лекувани отново 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 D и елементарен калций. В хода на клиничната програма пациентите на възраст от 1 до < 3 години приемат 0,025 mg/kg золедронова киселина (до максимална 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 със 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 по-малката ефикасност на золедроновата киселина. По-специално липсват ясни доказателства относно ефикасността по отношение на честотата на фрактурите и болката. Фрактури на



дългите кости на долните крайници се съобщават при приблизително 24% (фемур) и 14% (тибия) от пациентите, лекувани със золедронова киселина, спрямо 12% и 5% от пациентите, лекувани с памидронат, с тежка остеогенезис имперфекта, независимо от типа на заболяването и причината, но общата честота на фрактурите е сравнима между пациентите на лечение със золедронова киселина и тези на памидронат: 43% (32/74) спрямо 41% (31/76). Интерпретацията на риска от фрактура се затруднява от факта, че фрактурите са често събитие при пациентите с тежка остеогенезис имперфекта като част от болестния процес.

Типовите нежелани реакции, наблюдавани в популацията, са подобни на наблюдаваните преди това при възрастни пациенти с костни метастази (вж. точка 4.8). Нежеланите реакции, подредени в зависимост от честотата, са представени в Таблица 6. Използвана е следната конвенционална класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), 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

Нарушения на нервната система	Чести:	Главоболие
Сърдечни нарушения	Чести:	Тахикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести:	Назофарингит
Стомашно-чревни нарушения	Много чести: Чести:	Повръщане, гадене 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: Чести:	Пирексия, умора Острофазови реакции, болка
Изследвания	Много чести: Чести:	Хипокалциемия Хипофосфатемия

¹Нежеланите реакции, възникващи с честота $< 5\%$, са оценени клинично и е установено, че случаите са в съответствие с добре проучения профил на безопасност на золедронова киселина, както е показано в точки 4.1 и 4.2 (вж. точка 4.8)

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

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ золедронова киселина, във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на тумор-индуцирана хиперкалциемия и предотвратяване на скелетно-свързани инциденти при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства



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

След започване на инфузията на золедренова киселина плазмените нива на золедреновата 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 золедренова киселина на 28 ден.

Интравенозно приложената золедренова 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 се наблюдава акумулиране на золедренова киселина в плазмата след многократно прилагане на всеки 28 дни. Золедреновата киселина не се метаболизира и се екскретира непроменена чрез бъбреците. В първите 24 часа $39 \pm 16\%$ от приложената доза се установява в урината, а останалото количество е свързано предимно с костната тъкан.

От костната тъкан золедреновата киселина се отделя много бавно обратно в системното кръвообращение и се елиминира чрез бъбреците. Общият 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 золедренова 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 золедреновата киселина между отделните пациенти е висока.

Няма фармакокинетични данни за золедреновата киселина при пациенти с хиперкалциемия или при пациенти с чернодробна недостатъчност. Золедреновата 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 золедреновата киселина.

Бъбречният клирънс на золедреновата киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречния 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 увреждане) съответстващият предсказан клирънс на золедреновата 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 золедреновата киселина показва нисък афинитет към клетъчните съставки на човешката кръв със средно съотношение на концентрацията кръв/плазма 0,59 при граници на концентрацията от 30 ng/ml до 5000 ng/ml. Свързването с плазмените протеини е ниско с несвързана фракция на золедреновата киселина, варираща от 60% при 2 ng/ml до 77% при 2000 ng/ml.

Специфични популации

Педиатрични пациенти

Ограничени фармакокинетични данни при деца с тежка остеогенезис имперфекта показват, че фармакокинетиката на золедреновата киселина при деца на възраст 3 до 17 години е подобна на тази при възрастни при подобно mg/kg дозиране. Изглежда, че възрастта, теглото, пола и креатининовият клирънс нямат влияние върху системната експозиция на золедреновата 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 показват 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 золедронова киселина водят до токсикологични ефекти в други органи, включително стомашночревен тракт, черен дроб, далак и бели дробове, както и на инжекционните места.

Репродуктивна токсичност

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

Мутагенност и карциногенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

С цел избягване на възможни несъвместимости Золедронова киселина Алвоген 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда с 0,9% (т./об.) 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.

След разреждане:

Доказана е химична и физична стабилност за 24 часа при 2 °С - 8 °С и при 25 °С след разреждане в 100 ml 0,9% (т./об.) разтвор на натриев хлорид или 100 ml 5% (т./об.) глюкоза. От микробиологична гледна точка, инфузионният разтвор трябва да се използва незабавно след разреждане. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при температура 2°С - 8°С.

Ако е съхраняван в хладилник, разтворът трябва да се остави да достигне стайна температура, преди да бъде приложен.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след разреждане на Золедронова киселина Алвоген вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml концентрат в пластмасов флакон от прозрачен, безцветен олефинов полимер, затворен със запушалка от бромобутилова гума с флуорополимерно покритие и алуминиева капачка с отчупваща се пластмасова част.

Опаковки: 1, 4 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

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

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

По време на приготвянето на инфузията трябва да се използва асептична техника. Само за еднократна употреба.

Трябва да се използва само бистър разтвор без видими частици.

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

Алвоген Фарма Трейдинг Юръп ЕООД
Бул. България № 86, ет. 1,



София 1680,
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№:

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

Дата на първо разрешаване:

Дата на подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

