

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zoledronic acid Teva 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всеки ml от концентрата съдържа 0,08 mg золедренова 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 разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Превенция на скелетни събития (патологични фрактури, компресия на прешлени, хиперкалциемия свързана с лъчетерапия или оперативно лечение на костите, или дължаща се на тумори) при възрастни пациенти с напреднали злокачествени заболявания, ангажиращи костите.
- Лечение на възрастни пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Zoledronic Acid Teva трябва да се предписва и прилага на пациенти само от медицински специалисти с опит в приложението на бифосфонати за интравенозно приложение.

Дозировка

Превенция на скелетни събития при пациенти с авансирало злокачествено заболяване, засягащо костите

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчаната доза за превенция на скелетни събития при пациенти с напреднало злокачествено заболяване ангажиращо костите е 4 mg золедренова киселина на всеки 3 до 4 седмици.

На пациентите трябва да бъдат прилагани перорални калциеви добавки от 500 mg и 400 IU витамин D дневно.

Решението за лечение на пациент с костни метастази за превенция на скелетни събития трябва да се вземе като се има предвид, че ефектът от него се проявява след 2-3 месеца.

Лечение на ТИХ

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната доза при хиперкалциемия (коригиран серумен калций спрямо албумина

≥ 12,0 mg/dl или 3,00 mmol/l) е еднократна доза от 4 mg золедронова киселина.

Пациенти с бъбречни увреждания

ТИХ:

Лечението със Zoledronic acid Teva при пациенти с ТИХ с тежко бъбречно увреждане трябва да се обсъжда само след оценка на съотношението полза/риск. В клинични проучвания пациентите със серумен креатинин > 400 μmol/l или > 4.5 mg/dl са били изключени. При пациенти с ТИХ и серумен креатинин < 400 μmol/l или < 4,5 mg/dl (вж. точка 4.4) не се налага адаптиране на дозата.

Превенция на скелетни събития при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, ангажиращи костите

При започване на лечение със Zoledronic Acid Teva при пациенти с множествен миелом или метастатични костни лезии от солидни тумори, трябва да се определи нивото на серумния креатинин и креатининовия клирънс (CL_{CR}). CL_{CR} се изчислява от серумния креатинин като се използва формулата на Cockcroft-Gault. Zoledronic Acid Teva не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане преди започване на терапията, което за тази популация се определя като CL_{CR} < 30 ml/min. В клинични проучвания със золедронова киселина са били изключени пациенти със серумен креатинин > 265 μmol/l или > 3,0 mg/dl.

При пациенти с костни метастази, които са представят с леко до умерено тежко бъбречно увреждане преди започване на терапията, което за тази популация е било определено като CL_{CR} 30-60 ml/min се препоръчват следните дози Zoledronic Acid Teva (вж. също точка 4.4):

Изходен креатининов клирънс (ml/min)	Препоръчана доза Zoledronic Acid Teva**
> 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 били изчислени като се има предвид прицелна стойност на AUC от 0,66 (mg*h/l) (CLCR = 75 ml/min). Очаква се намалените дози за пациенти с бъбречно увреждане да доведат до същите стойности на AUC, като тези наблюдавани при пациенти с креатининов клирънс от 75 ml/min.

След започване на терапията, серумният креатинин трябва да бъде измерван преди всяка доза Zoledronic Acid Teva и лечението трябва да бъде спирано, ако бъбречната функция е влошена. В клинични проучвания бъбречното увреждане е било определено като:

- За пациенти с нормални изходни стойности на серумния креатинин (< 1,4 mg/dl или < 124 μmol/l), повишение от 0,5 mg/dl или 44 μmol/l;
- За пациенти с изходни стойности на креатинина извън нормата (> 1,4 mg/dl или > 124 μmol/l), повишение от 1,0 mg/dl или 88 μmol/l.

В клинични проучвания лечението със золедронова киселина е започвано отново само когато нивото на креатинин се е възстановявало до 10% от изходната стойност (вж. точка 4.4). Лечението със золедронова киселина трябва да продължи със същата доза, както преди прекъсването.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на золедронова киселина при деца на възраст от 1 до 17 години не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не може да бъдат направени.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Zoledronic acid Teva 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор допълнително разреден в 100 ml (вж. точка 6.6), трябва да се прилага като еднократна интравенозна инфузия. Времетраенето на инфузията не трябва да бъде по-кратко от 15 минути.

При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане се препоръчва редуциране на дозите золедронова киселина (вж. раздел “Дозировка” над точка 6.3).

Указания за приготвяне на намалени дози Zoledronic acid Teva

Необходимо е да се изтегли подходящото количество от концентрата както следва:

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

За указания относно разтварянето и разреждането на Zoledronic acid Teva преди приложение, вижте точка 6.6. Изтегленото количество концентрат след това трябва да бъде разредено в 100 ml стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% (т./об.) глюкозен разтвор. Дозата трябва да се приложи като еднократна интравенозна инфузия с времетраене поне 15 минути.

Zoledronic acid Teva концентрат не трябва да се смесва с инфузионни разтвори, съдържащи калциеви или други двувалентни катиони като разтвор на Ringer-лактат и трябва да се прилага като еднократна интравенозна инфузия в самостоятелна инфузионна система.

Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани преди и по време на приложение на золедронова киселина.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Преди прилагане на Zoledronic acid Teva, пациентите трябва да бъдат внимателно прегледани с цел да се гарантира, че те са адекватно хидратирани.

При пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да се избягва свръххидратиране.

След започване на терапията със Zoledronic acid Teva, трябва внимателно да се мониторира стандартните показатели за хиперкалциемия, като серумни нива на калций, фосфати и магнезий. При поява на хипокалциемия, хипофосфатемия или хипомагнезиемия, може да е необходима краткосрочна допълваща терапия. Пациенти с нелекувана хиперкалциемия обикновено са с някаква степен на бъбречно увреждане, поради което трябва да се обърне внимателно мониториране на бъбречната функция.

Има други продукти, които съдържат като активно вещество золедронова киселина за лечение на остеопороза и болест на Паджет на костите. Пациентите, които се лекуват със Zoledronic acid Teva не трябва да бъдат лекувани едновременно с такива продукти или с други бифосфонати, тъй като комбинираните ефекти на тези вещества не са известни.

Бъбречна недостатъчност

Пациентите с ТИХ и данни за влошена бъбречна функция трябва да бъдат внимателно оценени, като се има предвид съотношението между потенциалните ефекти от лечението със Zoledronic acid Teva и възможния риск.

При вземане на решение за лечение на пациенти с костни метастази за превенция на скелетни събития, трябва да се има предвид, че ефектите от лечението се появяват на 2-3 ти месец.

Приложението на золедренова киселина е било асоциирано със съобщения за нарушена бъбречна функция. Факторите, които може да повишат вероятността за влошаване на бъбречната функция включват дехидратация, предшестващо бъбречно увреждане, многократно приложение на золедренова киселина и други бифосфонати, както и употреба на други нефротоксични лекарствени продукти. Независимо, че с прилагане на доза от 4 mg золедренова киселина за повече от 15 min рискът е намален, все пак може да се влоши бъбречната функция. След начална или еднократна доза от 4 mg золедренова киселина са били получени съобщения за влошена бъбречна функция, прогресия до бъбречна недостатъчност и диализа. При някои пациенти с хронично приложение на золедренова киселина в препоръчаните дози, за превенция на скелетни събития също е било съобщавано за повишение на серумния креатинин, въпреки че това не е било толкова често.

Преди всяка доза золедренова киселина трябва да се определят серумните нива на креатинин при всеки пациент. При започване на лечение на пациенти с костни метастази и леко до умерено тежко бъбречно увреждане се препоръчват по-ниски дози золедренова киселина. При пациенти с данни за бъбречно увреждане в хода на лечението, приложението на Zoledronic acid Teva трябва да бъде прекратено. Приложението на Zoledronic acid Teva може да бъде започнато отново само при връщане на серумния креатинин в рамките на 10% от изходната му стойност. Лечението със Zoledronic acid Teva трябва да продължи със същата доза, както преди спирането му.

От гледна точка на потенциалното влияние на бифосфонатите, включително золедренова киселина върху бъбречната функция, липсата на клинични данни за безопасност при пациенти с тежко бъбречно увреждане (дефинирано в 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 карцином и костни метастази) в началото и наличието на ограничени фармакокинетични данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане в началото (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$), употребата на Zoledronic Acid Teva при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва.

Чернодробна недостатъчност

Тъй като клиничните данни при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност са недостатъчни, за тази популация пациенти не може да бъдат дадени специфични препоръки.

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

За остеонекроза на челюстта (ОНЧ) е съобщавано главно при пациенти с карцином, получаващи лечение с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция като золедренова киселина. Много от тези пациенти са получавали също химиотерапия и кортикостероиди. По-голяма част от съобщените случаи са били свързани със стоматологични процедури, напр. зъбни екстракции. Много от пациентите са имали белези на локална инфекция, в това число и остеомиелит.

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.
- Злокачествено заболяване, химиотерапия (вж. точка 4.5), лъчетерапия, кортикостероиди, пушене.
- Анамнеза за заболяване на зъбите, лоша устна хигиена, заболяване на периодонта и лошо поставени изкуствени протези.

Преди започване на лечение с бифосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори трябва да се обмисли провеждането на стоматологичен преглед с извършване на профилактични стоматологични процедури.

По време на лечението тези пациенти при възможност трябва да избягват провеждане на инвазивни стоматологични процедури. Стоматологичната хирургия може да доведе до влошаване на състоянието при пациенти, които по време на лечението с бифосфонати са развили остеонекроза на челюстта. Няма данни, които да предполагат, че прекратяване на лечението с бифосфонати намалява риска от остеонекроза на челюстта при пациенти, нуждаещи се от провеждане на стоматологични процедури. Терапевтичният план на всеки пациент трябва да бъде ръководен от клиничната преценка на лекуващия лекар, въз основа на индивидуалната оценка на съотношението полза-риск.

Мускуло-скелетна болка

От постмаркетинговия опит при пациенти на лечение със золедронова киселина са били съобщавани силни и понякога инвалидизиращи костни, ставни и/или мускулни болки. Все пак, такива съобщения не са били чести. Времето до появата на симптоми е варирано от един ден до няколко месеца след започване на лечението. Повечето пациенти са получили облекчаване на симптомите след спиране на лечението. Една подгрупа пациенти е имала рецидив на симптомите при подновяване на лечението със золедронова киселина или други бифосфонати.

Атипични фрактури на фемура

Получени са 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 са възникнали след минимална травма или липса на травма и някои пациенти са получавали 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 което 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 Zoledronic Acid Teva. Сърдечни аритмии и неврологични нежелани реакции (включително гърчове, скованост и тетания) се съобщават вторично, в случаите на тежка хипокалциемия. Има съобщения за случаи на тежка хипокалциемия, изискващи хоспитализация. При определени условия е възможно хипокалциемията да бъде животозастрашаваща (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В клинични проучвания золедроновата киселина е била прилагана едновременно с широко използвани противоракови продукти, диуретици, антибиотици и аналгетици без клинично изявени взаимодействия. Золедронова киселина не се свързва във висока степен с плазмените протеини и не инхибира човешките P450 ензимите *in vitro* (вж. точка 5.2), но до момента не са провеждани клинични проучвания за взаимодействия.

Когато бифосфонатите се прилагат заедно с аминогликозиди е необходима предпазливост, тъй като двата вида продукти може да имат адитивен ефект, който да доведе до по-ниски серумни нива на калций за периоди от време по-дълги от необходимото.

Необходима е предпазливост при едновременното приложение на Zoledronic acid Teva с потенциално нефротоксични лекарствени продукти. Освен това трябва да се има предвид възможността от поява на хипомагнезиемия по време на лечението.

При пациенти с множествен миелом, рискът от бъбречна дисфункция може да е повишен при едновременно приложение на Zoledronic Acid Teva и талидомид.

Препоръчва се повишено внимание при прилагане на Zoledronic Acid Teva с антиангиогенни лекарствени продукти, тъй като е наблюдавано повишение на честотата на случаите на ОНЧ при пациенти, при които тези лекарствени продукти са били прилагани едновременно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на золедроновата киселина при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни със золедронена киселина са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Zoledronic Acid Teva не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали золедронена киселина се екскретира в човешката кърма. Zoledronic Acid Teva е противопоказан по време на бременност и при кърмещи жени (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Золедронена киселина е оценявана при плъхове за потенциални нежелани ефекти върху фертилитета на родителската и F1 генерацията. Резултатът е бил агравирание на фармакологичните ефекти, свързано вероятно с инхибиране на усвояването на калциевите съединенията 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 золедронена киселина върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежеланите реакции като например замаяност, може да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини, въпреки че по отношение на този ефект не са провеждани проучвания с Zoledronic Acid Teva.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В рамките на три дни след приложение на золедронена киселина, често е било съобщавано за острофазова реакция със симптоми като костни болки, повишена температура, отпадналост, артралгия, миалгия и ригор; тези симптоми обикновено са отзвучавали в рамките на няколко дни (вж. описанието на определени нежелани реакции).

По-долу са важните идентифицирани рискове със золедронена киселина за одобрените показания:

Увреждане на бъбречната функция, остеонекроза на челюстта, острофазова реакция, хипокалциемия, нежелани реакции от страна на очите, предсърдно мъждене, анафилаксия. Честотите на всеки от идентифицираните рискове са показани в Таблица 1.

Таблично изразяване на нежеланите реакции

Следващите нежелани реакции описани в Таблица 1 са натрупани от клинични проучвания и постмаркетинговия опит, след хронично лечение с 4 mg золедронова киселина.

Таблица 1

Нежеланите реакции са изброени по честота, първо са най-честите, като се използва следната конвенция: 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 (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Чести: Нечести: Редки:	Анемия Тромбоцитопения, левкопения Панцитопения
<i>Нарушения на имунната система</i>	Нечести: Редки:	Реакции на свръхчувствителност Ангioneвротичен оток
<i>Психични нарушения</i>	Нечести: Редки:	Тревожност, нарушения на съня Обърканост
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести: Нечести: Много редки:	Главоболие Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипестезия, хиперестезия, тремор, сомнолентност Гърчове, скованост и тетания (вследствие на хипокалциемия)
<i>Нарушения на окото</i>	Чести: Нечести: Много редки:	Конюнктивит Замъглено зрение, склерит и орбитално възпаление Увеит, еписклерит
<i>Сърдечни нарушения</i>	Нечести: Редки: Много редки:	Хипертония, хипотония, камерно мъждене, хипотония, водеща до синкоп или циркулаторен колапс Брадикардия Сърдечна аритмия (вследствие на хипокалциемия)
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Нечести: Редки:	Диспнея, кашлица, бронхоспазъм Интерстициално белодробно заболяване
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести: Нечести:	Гадене, повръщане, анорексия Диария, констипация, коремна болка, диспепсия, стоматит, сухота в устата
<i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i>	Нечести:	Пруритус, обрив (включително еритематозен и макуларен обрив), повишено изпотвяване

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		
Чести:	Болки в костите, миалгия, артралгия, генерализирана болка	
Нечести:	Мускулни болки, остеонекроза на челюстта	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Чести:	Бъбречно увреждане	
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност, хематурия, протеинурия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Чести:	Грип, грипозен синдром (включващ отпадналост, ригор, общо неразположение и зачервяване)	
Нечести:	Астения, периферен оток, реакция на инжекционното място, (включващи болка, дразнене, оток и уплътнение), болка в гърдите, повишение на телесното тегло, анафилактична реакция, шок, уртикария	
Изследвания		
Много чести	Хипофосфатемия	
Чести	Повишение на креатинина и уреята в кръвта, хипокалциемия	
Нечести:	Хипомагнезиемия, хиперкалиемия	
Редки:	Хипокалиемия, хипернатриемия	

Описание на подбрани нежелани реакции

Бъбречно увреждане

Золедронова киселина е свързана с увреждане на бъбреците. В сборен анализ на данните за безопасност на золедронова киселина от проучвания по регистър за предотвратяването на свързани с костите инциденти (СКИ) при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, засягащи костите, честотата на нежеланите събития, свързани с бъбречно увреждане, за които се подозира, че са свързани със золедронова киселина (нежелани реакции) е следната: мултиплен миелом (3,2%), рак на простатата (3,1%), рак на гърдата (4,3%), белодробни и други солидни тумори (3,2%). Факторите, които биха могли да повишат потенциала за влошаване на бъбречната функция включват дехидратация, предшестващо увреждане на бъбреците, множество цикли на лечение със золедронова киселина или други бифосфонати, както и съпътстваща употреба на нефротоксични лекарствени продукти или употребата на по-кратко време за инфузия от препоръчаното. Влошаването на бъбречната функция, прогресията до бъбречна недостатъчност и диализа са съобщавани при пациенти след първоначална доза или еднократна доза от 4 mg золедронова киселина (вж. точка 4.4).

Остеонекроза на челюстта

Нечесто са били получени съобщения за остеонекроза (предимно на челюстта), основно при пациенти с карцином, лекувани с продукти, които инхибират костната резорбция като золедронова киселина. Много от пациентите са имали белези на локална инфекция, в това число остеомиелит, и по-голяма част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином след зъбни екстракции или други стоматологични хирургични процедури. При остеонекроза на челюстта има множество добре документирани рискови фактори, включващи диагностициран карцином, съпътстващо лечение (напр. химиотерапия, радиотерапия, кортикостероиди) и придружаващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция, наличие на стоматологично заболяване). Въпреки че не е установена причинно-следствена връзка е разумно да се избягват стоматологични хирургични интервенции, тъй като периодът на възстановяване може да бъде удължен (вж. точка 4.4).

Предсърдно мъждене

В едно 3-годишно, рандомизирано, двойно сляпо, контролирано проучване, което е оценявало ефикасността и безопасността на золедренова киселина 5 mg веднъж годишно спрямо плацебо за лечение на постменопаузална остеопороза (ПМО), общата честота на предсърдното мъждене е била 2,5% (96 от 3 852) при пациентите на лечение със золедренова киселина 5 mg и 1,9% (75 от 3 852) при пациентите на лечение с плацебо. Степента на сериозните случаи на предсърдно мъждене е била 1,3% (51 от 3 852) на лечение със золедренова киселина 5 mg и 0,6% (22 от 3 852) при пациентите на лечение с плацебо съответно. Наблюдаваният дисбаланс в това проучване не е бил установен в други клинични проучвания със золедренова киселина, включително такива със золедренова киселина 4 mg на всеки 3-4 седмици при онкологично болни пациенти. Механизмът на възникване на повишената честота на предсърдно мъждене в това единствено клинично проучване е неизвестен.

Острофазова реакция

Тази нежелана лекарствена реакция включва констелация от симптоми като повишена температура, миалгия, главоболие, болки в крайниците, гадене, повръщане, диария и артралгия. Началото на оплакванията е ≤ 3 дни след вливане на золедренова киселина, а за реакцията се използва и понятието “грипоподобни“ или “постдозови“ симптоми.

Атипични фрактури на феморалната кост

По време на постмаркетинговия период са докладвани следните нежелани реакции (честота: редки): Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост (нежелани реакции за клас бифосфонати).

НЛР, свързани с хипокалциемия

Развитието на хипокалциемия е важен, установен риск, при прилагане на Zoledronic Acid Teva 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 Zoledronic Acid Teva, 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 гърчове, скованост и тетания (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Клиничният опит с остро предозиране е ограничен. Има получени съобщения за прилагане на дози до 48 mg золедренова киселина погрешка. Пациенти, които са получили дози по-високи от препоръчаните (вж. точка 4.2) трябва внимателно да бъдат проследявани, тъй като е било наблюдавано бъбречно увреждане (включително бъбречна недостатъчност) и промени в серумните електролити (включващи калций, фосфор и магнезий). В случай на хипокалциемия трябва да се приложи интравенозна инфузия на калциев глюконат, ако е клинично показано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на костни заболявания, бифосфонати, АТС код: M05 BA 08

Золедренова киселина принадлежи към клас бифосфонати и въздейства предимно върху костта. Тя е инхибитор на остеоκласт-медираната костна резорбция.

Селективното действие на бифосфонатите върху костта се основава на техния висок афинитет към минерализираната кост, но точният молекулен механизъм водещ до инхибиране на остеоκластната активност все още не е ясен. В дългосрочни проучвания при животни,

золедронова киселина инхибира костната резорбция без неблагоприятно повлияване на образуването, минерализацията или механичните свойства на костта.

Освен че е мощен инхибитор на костната резорбция, золедронова киселина има и антитуморни свойства, които биха могли да имат роля в общата ефикасност по отношение на лечението на метастатично костно заболяване. В предклиничните проучвания са доказани следните свойства:

- *In vivo*: Инхибиране на остеокластната костна резорбция, което нарушава костно-мозъчната микроструктура като намалява растежа на туморните клетки и ангиогенезата.
- *In vitro*: Инхибиране на остеобластната пролиферация, директна цитостатична и проапоптозна активност спрямо туморните клетки, синергичен цитостатичен ефект с други противотуморни лекарства, потискане на адхезията и инвазията.

Резултати от клинични проучвания относно превенцията на скелетни събития при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, ангажиращи костите

Първото рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване е сравнявало золедронова киселина 4 mg спрямо плацебо за превенция на скелетни събития при пациенти с карцином на простатата. Золедронова киселина 4 mg значително намалява частта на пациентите, които са получили поне едно скелетно събитие, удължава медианата на времето до появата на първото СС с > 5 месеца и е намалила годишната честота на събитията за пациент – честота на заболяемост. Анализът на множествените събития е показал 36% понижаване на риска за развитие на СС в групата пациенти на лечение със золедронова киселина 4 mg спрямо групата пациенти на лечение с плацебо. Пациентите на лечение със золедронова киселина 4 mg са получили по-малко патологични фрактури. Терапевтичните ефекти са били по-слабо изразени при пациенти с бластни лезии. Резултатите за ефикасността са представени в Таблица 2.

Във второ проучване, което е включвало пациенти със солидни тумори различни от карцином на гърдата или на простатата, лечението със золедронова киселина 4 mg значително е намалило частта на пациентите със СС, удължава медианата на времето до появата на първо СС с > 2 месеца и е намалило степента на скелетна заболяемост. Анализът на множествените събития е показал 30,7% намаление на риска за развитие на СС в групата пациенти на лечение със золедронова киселина 4 mg спрямо плацебо. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 3.

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

	<u>Всяко СС (включително 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
Част на пациентите със СС (%)	38	49	17	25	26	33
p-стойност	0,028		0,052		0,119	
Средно време за поява на СС (дни)	488	321	NR	NR	NR	640
p-стойност	0,009		0,020		0,055	
Честота на скелетна заболяемост	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-стойност	0,005		0,023		0,060	
Намаляване на	36	-	NA	NA	NA	NA

	<u>Всяко СС (включително 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
риска от появата на множество събития** (%)						
р-стойност	0,002		NA		NA	

* Включват се вертебрални и невертебрални фрактури

** Всички скелетни събития, общия брой както и времето до появата на всяко събитие по време на проучването

NR Не е свързано

NA Неприложимо

Таблица 3: Резултати за ефикасност (солидни тумори различни от карцином на гърдата и на простатата)

	<u>Всяко СС (+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
Част на пациентите със СС (%)	39	48	16	22	29	34
р-стойност	0,039		0,064		0,173	
Средно време до поява на СС (дни)	236	155	NR	NR	424	307
р-стойност	0,009		0,020		0,079	
Степен на скелетна заболяемост	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
р-стойност	0,012		0,066		0,099	
Намаляване на риска от поява на множество СС ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
р-стойност	0,003		NA		NA	

* Включват се вертебрални и невертебрални фрактури

** Всички скелетни събития, общия брой както и времето до появата на всяко събитие по време на проучването

NR Не е свързано

NA Неприложимо

В едно рандомизирано, двойно сляпо клинично проучване фаза III е била сравнена ефикасността на 4 mg золедронова киселина или 90 mg памидронат на всеки 3 до 4 седмици, при пациенти с множествен миелом или карцином на гърдата с поне една костна лезия. Резултатите са показали, че золедронова киселина 4 mg е била със сравнима ефикасност спрямо 90 mg памидронат по отношение превенцията на СС. Анализът на множествените събития е показал значимо понижаване на риска с 16% при пациентитена лечение със золедронова киселина 4 mg в сравнение с пациентитена лечение с памидронат. Резултатите за ефикасност са показани в Таблица 4.

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

	<u>Всяко СС (+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	561	555	561	555	561	555
Част на пациентите със СС (%)	48	52	37	39	19	24
p-стойност	0,198		0,653		0,037	
Медиана на времето до поява на СС (дни)	376	356	NR	714	NR	NR
p-стойност	0,151		0,672		0,026	
Степен на скелетна заболяемост	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-стойност	0,084		0,614		0,015	
Намаляване на риска от поява на множество СС ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-стойност	0,030		NA		NA	

* Включват се вертебрални и невертебрални фрактури

** Всички скелетни събития, общия брой както и времето до появата на всяко събитие по време на проучването

NR Не е свързано

NA Неприложимо

Золедронова киселина 4 mg е била проучена и в едно двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано клинично проучване при 228 пациенти с документиранни костни метастази вследствие карцином на гърдата, за да се оцени ефекта на золедронова киселина 4 mg по отношение честотата на скелетните събития (СС), изчислени като общ брой СС (с изключение на хиперкалциемия и адаптирано спрямо предшестващи фрактури), разделени на общия рисков период. Пациентите са били на лечение със золедронова киселина 4 mg или плацебо на всеки четири седмици в продължение на една година. Пациентите са били разпределени на групи получавали золедронова киселина и плацебо.

Честотата на СС (събитие/пациент година) е била 0,628 за групата пациенти на лечение със золедронова киселина и 1,096 за групата пациенти на лечение с плацебо. Частта от пациентите с поне едно СС (без хиперкалциемия) е била 29,8% в групата пациенти на лечение със золедронова киселина спрямо 49,6% за групата пациенти на лечение с плацебо (p=0,003). Медианата на времето до поява на първото СС не е било достигнато в рамото на лечение със золедронова киселина до края на проучването и е било значително удължено спрямо групата на плацебо (p=0,007). Золедронова киселина 4 mg е намалила риска от СС с 41% в анализа на множествените събития (съотношение на риска =0,59, p=0,019) в сравнение с плацебо.

Резултати от клинични проучвания при пациенти с ТИХ

Клиничните проучвания при тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ) са показали че ефектът на золедронова киселина се характеризира с намаляване на серумния калций и екскрецията на калций в урината. Във Фаза I проучвания за определяне на дозата при пациенти с лека до умерена тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), изследваните ефективни дози са били в интервала от приблизително 1,2-2,5 mg.

За да се оценят ефектите на золедронова киселина 4 mg спрямо памидронат 90 mg в предплановия анализ, са били комбинирани резултатите от две пилотни многоцентрови

проучвания при пациенти с ТИХ. Установено е по-бързо нормализиране на коригирания серумен калций на ден 4 за золедренова киселина 8 mg и на ден 7 за золедренова киселина 4 mg. Наблюдавани са следните степени на отговор:

Таблица 5: Част на пациентите с пълен отговор по дни в комбинираните проучвания за ТИХ

	Ден 4	Ден 7	Ден 10
Золедренова киселина 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Золедренова 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 сравнени с памидронат			

Медианата на времето за постигане на нормокалциемия е било 4 дни. Медианата на времето до рецидив (повторно повишаване на коригирания спрямо албумин серумен калций ≥ 2.9 mmol/l) е било 30 до 40 дни за пациентите на лечение със золедренова киселина спрямо 17 дни за тези на лечение с памидронат 90 mg (p-стойности: 0,001 за 4 mg и 0,007 за 8 mg золедренова киселина). Не са установени статистически значими различия между двете дози золедренова киселина.

В клинични проучвания 69 пациенти с рецидив или такива, които са били устойчиви на начално лечение (золедренова киселина 4 mg или 8 mg или памидронат 90 mg) са лекувани с 8 mg золедренова киселина. Степента на отговор при тази пациенти е била около 52%. Тъй като тези пациенти са били лекувани повторно само с доза от 8 mg, няма налични данни, които биха позволили сравнение с дозата от 4 mg золедренова киселина.

В клинични проучвания проведени при пациенти с тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ), обобщения профил на безопасност сред трите терапевтични групи (золедренова киселина 4 mg и 8 mg и памидронат 90 mg) е бил сходен по типове и тежест.

Педиатрична популация

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

Ефектите от интравенозното приложение на золедренова киселина в лечението на педиатрични пациенти (на възраст 1 до 17 години) с тежка остеогенезис имперфекта (типове I, III и IV) са сравнявани с интравенозното приложение на памидронат в едно интервенционално, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване със 74 и 76 пациенти във всяка терапевтична група. Периодът на проучване е бил 12 месеца, предшестван от 4- до 9-седмичен период на скрининг, през който за поне 2 седмици са приемани витамин D и добавка с елементарен калций. В клиничната програма пациентите на възраст от 1 до < 3 години са получавали 0,025 mg/kg телесно тегло золедренова киселина (до максимална еднократна доза от 0,35 mg) на всеки 3 месеца, а пациентите на възраст 3 до 17 години са получавали 0,05 mg/kg золедренова киселина (до максимална еднократна доза от 0,83 mg) на всеки 3 месеца. За да се оценят дългосрочната обща безопасност и безопасността по отношение на бъбреците на золедренова киселина прилагана веднъж и два пъти годишно е било проведено разширение на проучването при деца, които са завършили едногодишно лечение със золедренова киселина или памидронат в основното проучване.

Първичната крайна точка на проучването е била процентът на промените от изходните показатели по отношение костна минерална плътност (КМП) в лумбалния отдел на гръбначния стълб след 12-месечно лечение. Изчислените терапевтични ефекти върху КМП са били сходни, но дизайнът на проучването не е бил достатъчно устойчив, за да се определи не по-лошата ефикасност на золедренова киселина. Това е валидно преди всичко за липсата на ясно

доказателство за ефикасността по отношение честотата на фрактурите или болката. Фрактури на дългите кости на долните крайници като нежелани реакции са докладвани при приблизително 24% (бедрена кост) и 14% (тибия) от пациентите с тежка форма на остеогенезис имперфекта на лечение със золедроновата киселина спрямо 12% и съответно 5% при пациенти на лечение с памидронат. Общата честота на фрактурите без значение типа на заболяването и причинно-следствената връзка е била сравнима за групите на золедронова киселина и тази на памидронат: 43% (32/74) спрямо 41% (31/76). Интерпретацията на риска е била объркваща от факта, че фрактурите са чести събития при пациенти с тежка остеогенезис имперфекта, като част от хода на заболяването.

Типа на нежеланите реакции наблюдавани в тази популация е бил сходен с тези наблюдавани преди това при възрастни пациенти с напреднали злокачествени заболявания, които са засегнали костите (вж. точка 4.8). Нежеланите реакции изброени по честота са представени в Таблица 6. За класификацията им е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

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

<i>Нарушения на нервната система</i>	
Чести:	Главоболие
<i>Сърдечни нарушения</i>	
Чести:	Тахикардия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
Чести:	Назофарингит
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести:	Гадене, повръщане
Чести:	Коремна болка
<i>Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Чести:	Болки в крайниците, артралгия, мускуло-скелетна болка
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Много чести:	Пирексия, отпадналост
Чести:	Острофазова реакция, болка
<i>Изследвания:</i>	
Много чести:	Хипокалциемия
Чести:	Хипофосфатемия

¹ Нежелани реакции, които са се появили с честоти $< 5\%$ са били медицински оценени и е било доказано, че тези случаи са в съответствие с добре установения профил на безопасност на золедронова киселина (вж. точка 4.8).

При педиатрични пациенти с тежка остеогенезис имперфекта, изглежда че золедронова киселина е свързана с по-изразени рискове за острофазова реакция, хипокалциемия и необяснима тахикардия, в сравнение с памидронат, но тази разлика намалява при последващи инфузии.

Европейската агенция по лекарствата е освободила от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ золедронова киселина във всички подгрупи на педиатричната популация в лечението на тумор-индуцирана хиперкалциемия и превенция на скелетни събития при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, ангажиращи костите (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Еднократни и многократни 5 и 15-минутни инфузии на 2, 4, 8 и 16 mg золедронова киселина при 64 пациенти са дали следните фармакокинетични данни, за които е установено, че са дозозависими.

След започване на инфузията на золедронова киселина, плазмените нива на активната субстанция 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.

Интравенозно приложената золедронова киселина се елиминира посредством трифазен процес: бързо бифазно изчезване от системната циркулация, с полуживот $t_{1/2\alpha}$ 0,24 и $t_{1/2\beta}$ 1,87 часа, последвано от дълга фаза на елиминиране с терминален елиминационен полуживот $t_{1/2\gamma}$ 146 часа. Не е наблюдавано кумулиране на активното вещество в плазмата след многократни дози прилагани на всеки 28 дни. Золедронова 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 с костната тъкан предимно. От костната тъкан золедроновата киселина се отделя много бавно обратно в системното кръвообращение и се елиминира чрез 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. Интер- и интраиндивидуалните вариации на плазменния клирънс на золедронова киселина са били съответно 36% и 34%. Удължаване на времето за инфузия от 5 до 15 минути е довело до 30% намаляване на концентрацията на золедронова киселина в края на инфузията, но не е оказало ефект по отношение на областта под кривата на плазмената концентрация спрямо времето.

Вариабилността на фармакокинетичните параметри на золедронова киселина е била висока между отделните пациенти, както е наблюдавано и за другите бифосфонати.

При пациенти с хиперкалциемия или такива с чернодробна недостатъчност липсват фармакокинетични данни за золедронова киселина. Золедроновата киселина не инхибира човешките P450 ензими *in vitro*, не претърпява биотрансформация, а в проучванията при животни във фецеса са открити < 3% от приложената доза, което подсказва че чернодробната функция няма значима роля върху фармакокинетиката на золедроновата киселина.

Бъбречният клирънс на золедроновата 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. Популационният анализ е показал че при пациент с креатининов клирънс от 20 ml/min (тежко бъбречно увреждане) или 50 ml/min (умерено увреждане), съответният предвиден клирънс на золедронова киселина би бил 37: или съответно 72% от този при пациенти, показващи креатининов клирънс от 84 ml/min. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност са налични ограничени фармакокинетични данни (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Установено е, че золедронова киселина няма афинитет към клетъчните компоненти на кръвта, а свързването с плазмените протеини е ниско (приблизително 56%) и не зависи от концентрацията на золедронова киселина.

Специални популации Педиатрични пациенти

Ограничените фармакокинетични данни при деца с тежка остеогенезис имперфекта показват, че фармакокинетиката на золедронова киселина при деца на възраст 3 до 17 години е сходна с тази при възрастни в подобни дозови нива определени като mg/kg телесно тегло. Очевидно възрастта, телесното тегло, пола и креатининовия клирънс нямат ефект върху системната експозиция на золедронова киселина.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

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

Субхронична и хронична токсичност

Приложена подкожно на плъхове и интравенозно на кучета в дози от до 0,02 mg/kg телесно тегло дневно в продължение на 4 седмици, золедронова киселина е била с добра поносимост. Прилагането на 0,001 mg/kg телесно тегло дневно подкожно на плъхове и 0,005 mg/kg телесно тегло интравенозно веднъж на всеки 2-3 дни на кучета в продължение на до 52 седмици, също е показала добра поносимост.

Най-честите находки в проучванията за многократно приложение са включвали повишаване на първичната спонгиоза на метафизите на дългите кости при растящи животни при почти всички дози. Това отразява фармакологичната антирезорбтивна активност на съединението.

В проучвания при животни с интравенозно приложение, границите на безопасност по отношение на бъбречните ефекти в дългосрочни проучвания за многократно приложение са били тесни, без кумулация на нежеланите ефекти в проучвания за еднократна доза (1,6 mg/kg телесно тегло) и проучванията за многократно приложение до един месец (0,06-0,6 mg/kg телесно тегло дневно) не са показали бъбречни ефекти в дози еквивалентни на или превишаващи най-високата терапевтична доза за хора. Дългосрочното многократно прилагане на золедронова киселина в дози по-високи от най-високите определени терапевтични дози за хора е довело до токсични ефекти в други органи, включително стомашно-чревния тракт, черния дроб, слезката и белите дробове, както и на мястото на интравенозно приложение.

Репродуктивна токсичност

Золедронова киселина е била тератогенна при плъхове в дози $\geq 0,2$ mg/kg телесно тегло. Въпреки че не са наблюдавани тератогенни ефекти или фетотоксичност при плъхове, била е установена токсичност за майката. При най-ниската доза тествана при плъхове (0,01 mg/kg телесно тегло) е наблюдавана дистокия.

Мутагенност и карциногенен потенциал

Золедронова киселина не е показала мутагенност в проведените тестове и тестовете за карциногенност не са дали доказателства за карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

За да се избегнат потенциални реакции на несъвместимост, Zoledronic Acid Teva концентрат трябва да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% w/v глюкозен разтвор.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с каквито и да било калций или други катийон-съдържащи инфузионни разтвори, като разтвор на Ringer-лактат и трябва да се прилага като единичен интравенозен разтвор в отделна система.

Проучванията със стъклени бутилки, както и някои видове инфузионни сакове и системи направени от поливинилхлорид, полиетилен и полипропилен (предварително напълнени с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% w/v глюкозен разтвор), не са показали несъвместимост.

6.3 Срок на годност

2 години

Химичната и физична стабилност в периода на използване е била доказана за 24 часа при 2 до 8°C и 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периода на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обичайно не трябва да е повече от 24 часа и при 2° до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Ако е съхраняван в хладилник, оставете разтвора да достигне стайна температура преди прилагане.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml концентрат в пластмасов флакон с хлоробутилова/бутилова Flurotec запушалка и алуминиева обкатка с отчупваща се пластмасова капачка.

Или

5 ml концентрат в прозрачен стъклен флакон с хлоробутилова/бутилова Flurotec запушалка и алуминиева обкатка с отчупваща се пластмасова капачка.

Опаковки от 1, 4 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение, 5 ml концентрат от един флакон или изтегленият обем концентрат, както се изисква трябва да бъде допълнително разреден със 100 ml инфузионен разтвор без калций (9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид или 5% w/v глюкозен разтвор).

Допълнителна информация за работа със Zoledronic Acid Teva, включително указания за приготвяне на намалени дози е предоставена в точка 4.2.

При приготвянето на инфузията трябва да се спазват правилата на асептиката.

Само за еднократна употреба.

Да се използват само бистри разтвори без видими частици и без промяна на цвета.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/771/001-006

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
HU-2100 Gödöllő
Унгария

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Teva Operations Poland Sp. Z o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546,
Krakow
Полша

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

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

Актуализиран ПУР се подава:

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

Ако подаването на актуализиран периодичен доклад за безопасност и актуализиран ПУР съвпадне, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zoledronic Acid Teva 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор
золедронова киселина

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

4 флакона от 5 ml
10 флакона от 5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само под ръководството на лекар.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва веднага след разреждане.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/771/001 1 пластмасов флакон
EU/1/12/771/002 4 пластмасови флакона
EU/1/12/771/003 10 пластмасови флакона
EU/1/12/771/004 1 пластмасов флакон
EU/1/12/771/005 4 пластмасови флакона
EU/1/12/771/006 10 пластмасови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Zoledronic Acid Teva 4 mg/5 ml стерилен концентрат
золедронова киселина
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се разрежи преди употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО

4 mg/5 ml

6. ДРУГИ

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Zoledronic Acid Teva 4 mg/5 ml концентрат за инфузионен разтвор золедренова киселина (zoledronic acid)

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или Вашата медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани лекарствени реакции, не описани в тази листовка.

В тази листовка:

1. Какво представлява Zoledronic Acid Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложена Zoledronic Acid Teva
3. Как се прилага Zoledronic Acid Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zoledronic Acid Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zoledronic Acid Teva и за какво се използва

Активното вещество на това лекарство е золедренова киселина, което принадлежи към група лекарства наречени бифосфонати. Золедреновата киселина действа като се свързва с костите и забавя скоростта на костен обмен. Използва се:

- **Да предотврати костните усложнения** като фрактури при възрастни пациенти с костни метастази (разпространяване на рака от първичното място в костите)
- **Да намали количеството на калций** в кръвта при възрастни пациенти когато е много висок, поради съществуването на тумор. Туморите може да ускорят нормалната обмяна на костите по начин, който увеличава освобождаването на калций от костите. Това състояние е известно като тумор-индуцирана хиперкалциемия (ТИХ).

2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложена Zoledronic acid Teva

Спазвайте внимателно всички указания на Вашия лекар.

Преди да започне лечението със Zoledronic Acid Teva, Вашият лекар ще направи кръвни изследвания и ще проверява как реагирате на лечението на определени интервали от време.

НЕ трябва да Ви бъде прилагана Zoledronic acid Teva :

- ако кърмите
- ако сте алергични към золедренова киселина, други бифосфонати (група вещества, към която принадлежи золедренова киселина) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложена Zoledronic Acid Teva:

- ако имате **проблеми с бъбреците** или сте имали такива.
- ако имате или сте имали **болка, подуване или изтръпване** на челюстта, усещане за тежест в челюстта или загуба на зъб.
- ако сте на **стоматологично лечение** или Ви предстои стоматологична операция, кажете на Вашия стоматолог, че се лекувате със Zoledronic Acid Teva

Понижените на нива на калций в кръвта (хипокалциемия) понякога водят до поява на мускулни крампи, суха кожа и усещане за парене, за каквито се съобщава при пациенти на лечение със Zoledronic Acid Teva. Неправилен сърдечен ритъм (сърдечна аритмия) гърчове, спазми и потрепване на мускулите (тетания) се съобщават вторично, в резултата на тежка хипокалциемия. В някои случаи хипокалциемията може да бъде животозастрашаваща. Ако нещо от написаното по-горе се отнася за вас, информирайте Вашия лекар незабавно.

Пациенти на възраст 65 и повече години

Zoledronic Acid Teva може да се прилага при пациенти на възраст 65 и повече години. Няма доказателства, които да предполагат, необходимост от допълнителни предпазни мерки.

Деца и юноши

Zoledronic Acid Teva не се препоръчва за употреба при юноши и деца под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Zoledronic Acid Teva

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако приемате също:

- Аминогликозиди (лекарства използвани за лечение на тежки инфекции), тъй като комбинацията с бифосфонати може да понижи твърде много нивото на калций в кръвта.
- Талидомид (лекарство за лечение на някои видове рак на кръвта, който ангажира костите) или други лекарства, които може да са опасни за Вашите бъбреци.
- Друго лекарство, съдържащо бифосфонати, тъй като комбинираните ефекти на тези лекарства приемани едновременно със Zoledronic Acid Teva са неизвестни. Това включва например Zometa или Aclasta (лекарства, които също съдържат золедренова киселина и се използват за лечение на същото заболяване или остеопороза и други неракови заболявания на костите).
- Антиангиогенни лекарства (използвани за лечение на рак), тъй като комбинирането им със Zoledronic Acid Teva е свързано с повишен риск от развитие на остеонекроза на челюстта (ОНЧ).

Бременност и кърмене

Zoledronic Acid Teva не трябва да Ви бъде прилагана, ако сте бременна. Кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна.

Zoledronic Acid Teva не трябва да Ви бъде прилагана, ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство, ако сте бременна или кърмите.

Шофиране и работа с машини

При употреба на золедренова киселина много рядко има случаи на замаяност и сънливост.

Затова докато шофирате, работите с машини или изпълнявате други дейности, които изискват пълното Ви внимание, трябва да бъдете предпазливи.

Важна информация за някои от съставките на Zoledronic Acid Teva

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

3. Как се прилага Zoledronic acid Teva

- Золедренова киселина трябва да се прилага само от медицински професионалисти с опит в прилагането на бифосфонати интравенозно, т.е. във вена.
- Вашият лекар ще Ви препоръча да пиете достатъчно количество вода преди всяко приложение, за да се предотврати обезводняване на организма.

- Внимателно спазвайте всички останали указания, дадени Ви от Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко Zoledronic Acid Teva ще Ви бъде приложена

- Обичайната еднократна доза е 4 mg.
- Ако имате бъбречен проблем, Вашият лекар ще ви приложи по-ниска доза в зависимост от тежестта на бъбречното увреждане.

Колко често ще Ви бъде прилагана Zoledronic Acid Teva

- Ако Ви лекуват за предотвратяване на костни усложнения от метастази, ще Ви бъде прилагана една инфузия Zoledronic Acid Teva на всеки три до четири седмици.
- Ако Ви лекуват за намаляване количество на калций в кръвта, обикновено ще Ви прилагат една инфузия Zoledronic Acid Teva.

Как ще Ви бъде приложена Zoledronic Acid Teva

- Zoledronic Acid Teva се прилага като венозно-капкова инфузия във вената, която ще продължи поне 15 минути и трябва да се приложи самостоятелно, в отделна инфузионна система.

На пациентите, чиито нива на калций в кръвта не са твърде високи, ще им бъдат изписани калциеви и витамин D добавки, които трябва да се приемат всеки ден.

Ако Ви е приложена твърде висока доза Zoledronic Acid Teva

Ако сте получили дози, които са по-високи от препоръчаните, Вие трябва да бъдете внимателно наблюдавани от Вашия лекар. Това е необходимо, тъй като може да получите нарушение на електролитното равновесие (напр. отклонения от нормалните нива на калций, фосфор и магнезий) и/или промени в бъбречната функция, включително тежко бъбречно увреждане. Ако нивата на калций силно се понижат, може да Ви бъде приложена допълнително интравенозна инфузия с калций.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Най-често те обикновено са леки и вероятно ще изчезнат след кратко време.

Информирайте Вашия лекар веднага за която и да е от следните нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Тежко бъбречно увреждане (обикновено се диагностицира от Вашия лекар с някои специфични изследвания на кръвта)
- Ниски нива на калций в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Болки в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или възпаление в устата, изтръпване или чувство за тежест в челюстта или загуба на зъб. Това може да са прояви на увреждане на костта на челюстта (остеонекроза). Информирайте Вашия лекар и стоматолог веднага, ако получите такива симптоми.
- Неравномерна сърдечна дейност (предсърдно мъждене) е наблюдавана при пациенти, които получават золедренова киселина за лечение на остеопороза след менопауза. Понастоящем не е известно дали золедренова киселина е причина за този неравномерен сърдечен ритъм, но Вие трябва да информирате Вашия лекар, ако получите такива симптоми след приложение на золедренова киселина.
- Тежка алергична реакция (анафилаксия): задух, оток предимно на лицето и гърлото.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Като последица от ниските нива на калций: неправилен сърдечен ритъм (сърдечна аритмия вследствие на хипокалциемия), гърчове, скованост и тетания (вследствие на хипокалциемия).

Кажете на Вашия лекар за която и да е от следните нежелани реакции колкото е възможно по-скоро:

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

- Ниски нива на фосфати в кръвта (установено при изследване).

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Главоболие и грипоподобен синдром, протичащ с повишена температура, отпадналост, слабост, сънливост, втрисане и костна, ставна и/или мускулна болка. В повечето случаи не се налага специфично лечение и симптомите изчезват след известно време (няколко часа или дни). Тези симптоми може да се появят до три дни след лечение със золедронова киселина.
- Реакция на стомашно-чревния тракт като гадене и повръщане, както и загуба на апетит.
- Ниски нива на червените кръвни клетки (анемия).
- Конюнктивит.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Реакции на свръхчувствителност
- Ниско кръвно налягане
- Болка в гърдите
- Кожни реакции (зачервяване или подуване) на мястото на инфузията, обрив, сърбеж.
- Високо кръвно налягане, задъхване, замаяност, нарушения на съня, изтръпване или мравучкане на ръцете или стъпалата, диария.
- Нисък брой на белите кръвни клетки и тромбоцитите.
- Ниски нива на магнезий и калий в кръвта. Вашият лекар ще контролира тези показатели и ще предприеме необходимите мерки.
- Сънливост.
- Сълзене от окото, чувствителност на окото към светлина.
- Внезапно чувство на студ с прималвяване, отпуснатост или колапс.
- Затруднено дишане с хрипове или кашлица.
- Уртикария.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Забавена сърдечна дейност.
- Обърканост.
- Рядко може да възникнат необичайни счупвания на плътни кости, предимно при пациенти на продължително лечение за остеопороза. Ако получите болка, слабост или дискомфорт в бедрото, хълбоците или слабините, обадете се на Вашия лекар веднага, тъй като това може да е ранна индикация за възможно счупване на бедрената кост.
- Интерстициално белодробно заболяване (възпаление на тъканта около белодробните въздушни сакчета).

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Загуба на съзнание поради ниско кръвно налягане.
- Силна болка в областта на костите, ставите и/или мускулите, понякога инвалидизираща.
- Болезнено зачервяване и/или подуване в областта на окото.

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхраняват Zoledronic Acid Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра знаят как правилно да се съхранява Zoledronic Acid Teva (вижте точка 6).

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху бутилката и картонената опаковка, след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от месеца. Това лекарство не изисква специални условия на съхранение до отваряне на флакона и разреждане на концентрата.

За предпочитане е след разреждане, разреденото лекарство да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето на съхранение на готовия разтвор и условията преди употреба са отговорност на потребителя. Общото време между разреждането, съхранението в хладилник при 2°C – 8°C и окончателното приложение не трябва да надхвърля 24 часа. Ако е съхраняван в хладилник, охладения разтвор трябва да се остави да достигне стайна температура, преди да бъде приложен.

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна в цвета или видими частици в разтвора.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията (или в контейнера за домашни отпадъци). Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zoledronic Acid Teva

- Активното вещество е золедренова киселина. Един флакон съдържа 4 mg золедренова киселина (като монохидрат на золедреновата киселина).
- Другите съставки са манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

Как изглежда Zoledronic Acid Teva и какво съдържа опаковката

Zoledronic Acid Teva се предлага като **концентрат за инфузионен разтвор**. Всеки прозрачен пластмасов или стъклен флакон съдържа 5 ml бистър, безцветен разтвор.

Zoledronic Acid Teva се предлага в опаковки от 1, 4 или 10 флакона.

Не всички опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Teva Pharma B.V
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Нидерландия

Производител

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82.
H-2100 Gödöllő,
Унгария

Teva Operations Poland Sp. Z o.o.

ul. Mogilska 80. 31-546,
Krakow
Полша

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Нидерландия

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 0731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: : +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 76 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Slovenija

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +44 1323 501 111.

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

rationpharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Как да пригответе и приложите Zoledronic acid Teva

- За да пригответе инфузионен разтвор, който съдържа 4 mg золедронова киселина, разредете допълнително Zoledronic acid Teva концентрат (5 ml) със 100 ml несъдържащ калций или други двувалентни йони инфузионен разтвор. Ако е необходима по-ниска доза золедронова киселина, първо изтеглете подходящото количество както е указано по-долу и след това разредете със 100 ml инфузионен разтвор. За да се избегнат потенциални несъвместимости, инфузионният разтвор, който се използва за разреждане трябва да е или 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид или 5% w/v глюкозен разтвор.

Не смесвайте Zoledronic Acid Teva концентрат със съдържащи калций или други двувалентни катионни разтвори като разтвор на Ringer-лактат.

Указания за приготвяне на по-ниска доза Zoledronic Acid Teva:

Изтеглете необходимото количество от течния концентрат, както следва:

- 4,4 ml за доза от 3,5 mg
- 4,1 ml за доза от 3,1 mg
- 3,8 ml за доза от 3,0 mg
- Само за еднократна употреба. Всеки неизползван разтвор трябва да бъде изхвърлен на подходящо за целта място. Трябва да се използва само бистър разтвор без наличие на свободни частици и промяна в цвета. При приготвяне и прилагането на инфузията трябва да се спазват асептични техники.
- От микробиологична гледна точка, разределеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. За максималното време на съхранение вижте по-долу.

- Разтворът съдържащ золедренова киселина се прилага като еднократна 15-минутна интравенозна инфузия в отделна инфузионна система. Преди и след приложение на Zoledronic Acid Teva трябва да се следи за състоянието на пациента, за да се гарантира, че пациентите са адекватно хидратирани.
- След проучване на няколко вида инфузионни системи от поливинилхлорид, полиетилен и полипропилен е установено, че те не са показали несъвместимост със золедренова киселина.
- Тъй като няма налични данни за съвместимостта на золедренова киселина с други вещества, които се прилагат интравенозно, золедренова киселина не трябва да се смесва с други лекарствени продукти/вещества и винаги трябва да се прилага в отделна инфузионна система.

Как да съхранявате Zoledronic acid Teva

Неотворен флакон

- Zoledronic Acid Teva да се съхранява на място недостъпно за деца.
- Не използвайте Zoledronic Acid Teva след срока на годност отбелязан върху флакона и картонената кутия.

Разреден разтвор

- За предпочитане е готовият за приложение Zoledronic Acid Teva инфузионен разтвор да се използва веднага. Ако не се използва веднага, условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя, като трябва да се съхранява в хладилник при 2°C - 8°C.
- Общото време между разреждането, съхранението в хладилник и окончателното приложение не трябва да надхвърля 24 часа.