

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20250171
Разрешение №	70812 23-12-2025
BG/MA/MP -	/
Добропис №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Золтонар 5 mg/100 ml инфузионен разтвор
Zoltonar 5 mg/100 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 100 ml разтвор съдържа 5 mg золедренова киселина (като монохидрат), съответстващи на 5,33 mg золедренова киселина монохидрат (zoledronic acid monohydrate).

Помощно вещество с известно действие: натриев цитрат (E331) - 30,0 mg/ml.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.
Безцветен, бистър разтвор, с pH 6,0 – 7,0 и осмалитет 260 – 330 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза

- при жени в постменопауза
- при възрастни мъже

изложени на повишен риск от фрактури, включително тези със скорошна фрактура на бедрената шийка, причинена от минимална травма.

Лечение на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия

- при жени след менопауза
- при възрастни мъже изложени на повишен риск от фрактури.

Лечение на болест на Пейджет при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

На пациентите лекувани със Золтонар следва да се предостави листовката на продукта и напомняща карта за пациента

Дозировка

Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани преди приложение на Золтонар. Това е от особено значение при пациентите в старческа възраст (>65 години) и при пациенти, на които се прилага диуретична терапия.

Препоръчва се да има достатъчен прием на калций и витамин D при приложение на Золтонар.

Остеопороза

Препоръчителната доза за лечение на остеопороза след менопауза, остеопороза при мъже и лечение на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия е еднократна интравенозна инфузия на 5 mg золедренова киселина, приложена веднъж годишно



Оптималната продължителност на лечение на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължително лечение трябва да бъде преразглеждана периодично въз основа на ползите и потенциалните рискове от употребата на Золтонар при всеки индивидуален пациент, особено след 5 или повече години на употреба.

При пациенти със скорошна, получена вследствие на минимална травма фрактура на бедрената шийка се препоръчва приложението на инфузията на Золтонар да бъде направено най-малко две седмици след възстановяване на бедрената шийка (вж. точка 5.1). При пациенти, претърпели наскоро фрактура на бедрената шийка, причинена от минимална травма, се препоръчва перорален прием или интрамускулно въвеждане на 50 000 - 125 000 IU натоварваща доза витамин D преди приложение на първата инфузия на Золтонар.

Болест на Пейджет

При лечение на болест на Пейджет Золтонар трябва да бъде предписвана само от лекари с опит в лечението на болест на Пейджет. Препоръчителната доза е еднократна интравенозна инфузия на 5 mg золедренова киселина. Освен това при пациенти с болест на Пейджет е особено важно да се осигури достатъчно количество добавъчен калций, съответстващо на поне 500 mg елементарен калций два пъти дневно, за срок от поне 10 дни след приложението на Золтонар (вж. точка 4.4).

Повторно лечение на болест на Пейджет: След първоначално лечение на болест на Пейджет със Золтонар, при пациенти се наблюдава удължен период на ремисия. Повторното лечение се състои от допълнителна интравенозна инфузия на 5 mg Золтонар след период от една година или повече след първоначалното лечение при пациенти, които са получили рецидив. Данните за повторно лечение на болест на Пейджет са ограничени (виж т.5.1).

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Золтонар е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс < 35 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4). Не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс >35 ml/min.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Старческа възраст (> 65 години)

Не се налага коригиране на дозата, тъй като бионаличността, разпределението и елиминирането са сходни при пациенти в старческа възраст и при по-млади лица

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Золтонар при деца и юноши под 18 години все още не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Золтонар се прилага бавно чрез система за инфузия и при постоянна скорост на инфузията. Времето за инфузия не трябва да е по-малко от 15 минути. За информация относно инфузията на Золтонар, вижте точка 6.6.

На пациентите лекувани със Золтонар трябва да се даде листовка и пациентска карта за напомняне.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други бифосфонати или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с хипокалциемия (вж. точка 4.4)
- Тежко бъбречно увреждане с креатининов клирънс <35 ml/min (вж. точка 4.4).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

Употребата на Золтонар при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <35 ml/min) е противопоказана поради повишения риск от бъбречна недостатъчност при тази популация.

След приложение на золедренова киселина са наблюдавани случаи на бъбречно увреждане (вж. точка 4.8), особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция или с други рискови фактори, включващи старческа възраст, съпътстващ прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстваща диуретична терапия (вж. точка 4.5) или дехидратация, възникнала след приложението на золедренова киселина. Наблюдавано е бъбречно увреждане след еднократно приложение. При пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция или с наличие на някой от описаните по-горе рискови фактори в редки случаи се развива бъбречна недостатъчност, изискваща хемодиализа, или бъбречна недостатъчност с летален изход.

За да се намали рискът от нежелани реакции за бъбреците, трябва да се имат предвид следните предпазни мерки:

- Креатинин и новият клирънс трябва да се определя въз основа на реалната телесна маса чрез формулата на Крокрофт-Голт преди всяко приложение на золедренова киселина.
- Преходното повишаване на серумния креатинин може да бъде по-високо при пациентите със съществуващо нарушение на бъбречната функция.
- При рискови пациенти трябва да се помисли за проследяване на нивата на серумния креатинин.
- Золедреновата киселина трябва да се прилага с повишено внимание при едновременна употреба с други лекарствени продукти, които могат да увредят бъбречната функция (вж. точка 4.5)
- Пациентите, особено тези в старческа възраст и тези, приемащи диуретична терапия трябва да бъдат достатъчно хидратирани преди приложението на золедренова киселина.
- Еднократната доза Золтонар не трябва да превишава 5 mg и продължителността на инфузията трябва да бъде поне 15 минути (вж. точка 4.2).

Хипокалциемия

Ако преди започване на терапията със золедренова киселина е налице хипокалциемия, тя трябва да се лекува с достатъчен прием на калций и витамин D (вж. точка 4.3). Други нарушения на минералния метаболизъм също трябва да бъдат лекувани ефективно (напр. намален паратиреоиден резерв, чревна малабсорбция на калций). При тези пациенти лекарите трябва да обмислят клинично наблюдение.

За болестта на Пейджет е характерен повишен костен обмен. Поради бързото начало на ефекта на золедреновата киселина върху костния обмен може да настъпи преходна, понякога симптоматична хипокалциемия, която обичайно е най-изразена в първите 10 дни след инфузията на золедренова киселина (вж. точка 4.8).



Препоръчва се достатъчен прием на калций и витамин D при приложение на золедронова киселина. Освен това при пациенти с болест на Пейджет е особено важно да се осигури достатъчно количество добавъчен калций, съответстващо на поне 500 mg елементарен калций два пъти дневно, за срок от поне 10 дни след приложението на Золтонар (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите на хипокалциемия и да получат адекватно клинично наблюдение по време на рисковия период. При пациентите с болест на Пейджет се препоръчва измерване на серумния калций преди инфузия на Золтонар.

При пациенти, приемащи бифосфонати, включително золедронова киселина, има нечести съобщения за тежка и понякога инвалидизираща болка в костите, ставите и/или мускулите (вж. точка 4.8).

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

Остеонекроза на челюстта е била съобщавана от пост-маркетинговия опит при пациенти, лекувани със Золтонар за остеопороза (вж. точка 4.8).

Началото на лечението или започването на нов курс на лечение трябва да бъде отложено при пациенти с недолекувани отворени рани на меките тъкани в устата. Препоръчва се дентален преглед от стоматолог с превантивна цел, както и индивидуална оценка на съотношението полза-риск преди лечението със Золтонар при пациенти със съпътстващи рискови фактори.

Следното трябва да се има предвид когато се оценява риска от развитие на ОНЧ при пациента:

- Способност на лекарствения продукт за потискане на костната резорбция (повишен риск при мощни активни вещества, начин на приложение (повишен риск при парентерално приложение) и кумулиране на дозите на костно-резорбираща терапия.
- Рак, съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекции), пушене.
- Съпътстващо лечение: кортикостероиди, химиотерапия, ангиогенни инхибитори, лъчелечение на глава и шия.
- Влошена устна хигиена, заболявания на периодонта, лошо прилягащи протези, данни за минали заболявания на зъбите, инвазивни дентални процедури, напр. зъбна екстракция.

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, редовно да преминават през профилактични стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми с произход от устата като клатещи се зъби, болка или оток, незарастващи афти или секречия по време на лечението със золедронова киселина. По време на лечението е необходимо повишено внимание при инвазивни стоматологични процедури както и да се избягва провеждането им непосредствено до времето за прилагане на золедронова киселина.

Терапевтичното поведение за пациенти, които развиват ОНЧ трябва да бъде съгласувано в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматологичния лекар или хирург с опит при случаи на ОНЧ. Да се има предвид и възможността за временно преустановяване на лечението със золедронова киселина до отшумяване на състоянието и подобряване на съпътстващите рискови фактори, когато това е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

Остеонекроза на външния слухов канал е съобщавана при бифосфонатите, основно във връзка с дългосрочно лечение. Възможни рискови фактори за остеонекроза на външния слухов канал са употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори като инфекции и травма. Възможността за остеонекроза на външния слухов канал трябва да се има предвид при пациенти.



които приемат бифосфонати, които имат симптоми от страна на ухото, включително хронична инфекция на ухото.

Атипични фрактури на феморалната кост

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

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

Общи

Честотата на симптомите, които се проявяват в първите три дни след прилагане на дозата золедронова киселина, може да бъде редуцирана с парацетамол или ибупрофен, приложени непосредствено след прилагането на Золтонар.

Други лекарствени продукти, съдържащи золедронова киселина, като активно вещество, са налични в онкологията. Пациентите, лекувани със золедронова киселина не трябва да бъдат лекувани едновременно с тези продукти или с други бифосфонати, тъй като ефектите от комбинирането на тези средства не е известен.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една доза (флакон 100 ml), т. е. на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с други лекарствени продукти - киселина не преминава системен метаболизъм и не засяга човешкия ензим цитохром P450 *in vitro* (вж. точка 5.2). Золедроновата киселина не показва значително свързване с плазмените протеини (приблизително 43-55% свързване) и затова няма вероятност за взаимодействия в резултат на изместването на силно свързващи се с протеините лекарствени продукти.

Золедроновата киселина се елиминира чрез бъбречна екскреция. Необходимо е внимание при едновременното приложение на золедронова киселина с лекарствени продукти, които значимо могат да повлияят на бъбречната функция (напр. аминокликозиди или диуретици, които биха могли да предизвикат дехидратация) (вж. точка 4.4).

При пациенти с нарушена бъбречна функция може да се повиши системната експозиция на едновременно прилагани лекарствени продукти, които се екскретират предимно през бъбреците.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Золедронова киселина не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Бременност

Золедронова киселина е противопоказана по време на бременност (виж. точка 4.3). Няма достатъчно данни за употребата на золедроновата киселина при бременни жени. Проучванията при животни със золедронова киселина показват репродуктивни токсични ефекти, включително малформации (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Золедронова киселина е противопоказана при кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали золедроновата киселина се екскретира в кърмата.

Фертилитет

Золедроновата киселина е оценявана при плъхове за потенциални нежелани ефекти върху фертилитета на родителското и F1 поколението. Резултатът е бил увеличаване на фармакологичните ефекти, за които се смята, че са свързани с инхибиране на усвояването на калциевите съединения в костите, което води до перипартална хипокалциемия, ефект на класа на бифосфонатите, дистокия и преждевременно прекратяване на проучването. Тези резултати изключват възможността за установяване на крайния ефект на золедроновата киселина върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани реакции, като замаяност, могат да окажат влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Общият процент пациенти, които са имали нежелани реакции е 44,7%, 16,7% и 10,2% - съответно след първото, второто и третото вливане. Честотата на отделните нежелани реакции след първото вливане е била: пирексия (17,1%), миалгия (7,8%), грипоподобни състояния (6,7%), артралгия (4,8%) и главоболие (5,1%). Честотата на тези реакции отчетливо намалява с всяка следваща ежегодна доза золедронова киселина. Повечето от тези реакции възникват в рамките на първите три дни след приложението на золедронова киселина. Повечето от тези реакции са леки до умерени и отзвучават в рамките на три дни след настъпването им. При малко проучване, при което е била направена профилактика на нежеланите лекарствени реакции, процентът на пациентите, които са имали нежелани реакции е по-нисък (19,0 % и 10,7 % съответно след първата, втората и третата инфузия).

Табличен вид на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени по системо-органната класификация MedDRA и по честота. Категориите на честота се определят съгласно следната класификация: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица 1

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота**
Инфекции и инфекции			Грип, назофарингит			
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия			
Нарушения на имунната система						Реакции на свръхчувствително ст, включващи редки случайна бронхоконстрикци я, уртикария и ангиоедем и много редки случаи на анафилактични реакции/шок**
Нарушения на метаболиз-ма и храненето		Хипокал- циемия*	Намален апетит			
Психични нарушения			Безсъние			
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяност	Летаргия, парестезия, сънливост, тремор, синкоп, дисгезия			
Нарушения на очите		Очна хиперемия	Конюнкти- вит, болки в очите	Увеит, еписклерит, ирит.		Склерити параофтальмия
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго			
Сърдечни нарушения		Предсърдно мъждене	Палпитации			



Съдови нарушения			Хипертония, зачервяване			Хипотония (при някои пациенти има съществуващи рискови фактори).
Реснитаторни, гръдни и медиасти-			Кашлица, диспнея.			
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане, диария.	Диспепсия, болки в горната част на корема, болки в корема, гастро-езофагеална рефлуксна болест, констипация, сухота в устата, езофагит, зъбобол, гастрит			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив, усилено изпотяване, пруритус, еритема			



<p>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</p>		<p>Миалгия, артралгия, болки в костите, болки в гърба, болки в крайниците</p>	<p>Болки във врата, мускулно-скелетна скованост, подуване на ставите, мускулни спазми, болки в раменете, мускулно-скелетна гръдна болка, мускулно-скелетни болки, скованост на ставите, артрит, мускулна слабост.</p>	<p>Атипични субтроханте рни и диафизни фрактури на феморалната кост+ (нежелана лекарствена реакция на клас бифосфонати)</p>	<p>Остеонекроза на външния слухов канал (нежелана реакция на класа бифосфонати)</p>	<p>Остеонекроза на челюстта (вж. точки 4.4 и 4.8 "Ефекти на лекарствения клас")</p>
<p>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</p>			<p>Повишаване на креатинина в кръвта, полакиурия, протеинурия</p>			<p>Бъбречно увреждане^{УУ} Докладвани са редки случаи на бъбречна недостатъчност, изискващи диализа и редки случаи с летален изход при пациенти с предшестващо бъбречно нарушение или други рискови фактори като старческа възраст, съпътстващи нефротоксични лекарствени продукти, едновременно лечение с диуретици или дехидратация в периода след инфузия (вж. т. 4.4 и 4.8, ефект на лекарствения клас)</p>



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Висока температура	Грипоподобни състояния, тръпки, умора, астения, болка, физическо неразположение, реакция на мястото на приложение	Периферен оток, жажда, острофазова реакция, гръдна болка, която не е свързана със сърцето			Дехидратация, вследствие на възникнали след приложение симптоми като висока температура, повръщане или диария.
Изследвания		Повишен C-реактивен протеин	Понижени нива на калций в кръвта			
<p># Наблюдават се при пациенти, приемащи едновременно глюкокортикостероиди.</p> <p>* Чести само при болест на Пейджет.</p> <p>** На базата на съобщения от постмаркетинговия период. От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.</p> <p>† Определени от пост-маркетинговия опит.</p> <p>†† При пациенти с предхождаща бъбречна дисфункция или други рискови фактори като старческа възраст, едновременен прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстваща диуретична терапия, или дехидратация в периода след инфузията са били докладвани редки случаи на бъбречна недостатъчност, изискваща диализа и редки случаи с фатален изход (вж. точка 4.4 и 4.8 Ефекти на лекарствения клас).</p>						

Описание на избрани нежелани реакции

Предсърдно мъждене

В изпитването HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (вж. точка 5.1) общата честота на предсърдно мъждене е 2,5% (96 от общо 3 862) и 1,9% (75 от общо 3 852) при пациенти, получаващи съответно золедронова киселина и плацебо. Процентът на сериозни нежелани реакции, свързани с предсърдно мъждене, е по-висок при пациентите, приемащи золедронова киселина (1,3%) (51 от общо 3 862) спрямо пациентите, получаващи плацебо (0,6%) (22 от общо 3 852). Механизмът, на който се дължи по-честата поява на предсърдно мъждене, не е известен. В изпитванията за остеопороза (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) сборната честота на случаите на предсърдно мъждене е сравнима между золедронова киселина (2,6 %) и плацебо (2,1 %). Сборната честота на сериозни нежелани реакции, свързани с предсърдно мъждене е 1,3 % за золедронова киселина и 0,8% за плацебо.

Ефекти на лекарствения клас

Бъбречно увреждане

Золедроновата киселина се свързва с увреждане на бъбреците, проявяващо се с влошаване на бъбречната функция (т.е. повишаване на серумния креатинин) и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. След приложение на золедронова киселина са наблюдавани случаи на бъбречно увреждане, особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция ил други рискови фактори (напр. старческа възраст, онкологични пациенти на химиотерапия, съпътстваща употреба на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстващо диуретично лечение или дехидратация), като по-голяма част от тези пациенти получават доза от 4 mg на всеки 3-4 седмици, но се наблюдава и при пациенти след еднократно приложение.

При клинични изпитвания за остеопороза промяната в креатининовия клирънс (срещно всяка година преди приложение на дозата) и честотата на бъбречна недостатъчност и бъбречно



увреждане са сравними в двете терапевтични групи, на золедронова киселина и на плацебо, за период от три години. Съществува преходно повишаване на серумния креатинин, наблюдавано в рамките на 10 дни при 1,8 % от пациентите, лекуваните със золедронова киселина спрямо 0,8 % от пациентите, лекувани с плацебо.

Хипокалциемия

При клинични изпитвания за остеопороза приблизително 0,2% от пациентите са имали забележимо понижаване на нивото на серумния калций (по-малко от 1,87 mmol/l) след приложение на золедронова киселина. Не са наблюдавани симптоматични случаи на хипокалциемия.

При изпитванията при болест на Пейджет симптоматична хипокалциемия се наблюдава при приблизително 1 % от пациентите, като отзвучава при всички.

По лабораторни данни преходно асимптоматично понижаване на нивата на калций под долната граница на нормата (под 2,10 mmol/l) е възникнало при 2,3% пациентите, лекувани със золедронова киселина в голямо клинично изпитване, в сравнение с 21% от пациентите, лекувани със золедронова киселина в изпитванията при болест на Пейджет. Честотата на хипокалциемия е много по-ниска след последващи инфузии.

Всички пациенти са получили адекватен допълнителен прием на витамин D и калций в изпитването за постменопаузална остеопороза, в изпитването за предотвратяване на клинични фрактури след фрактура на бедрената шийка и в изпитванията при болест на Пейджет (вж. също точка 4.2). В изпитването за предотвратяване на клинични фрактури при пациенти с претърпяна наскоро фрактура на бедрената шийка нивата на витамин D не са измервани рутинно, но по-голямата част от пациентите са получили натоварваща доза витамин D преди приложението на золедронова киселина (вж. точка 4.2).

Местни реакции

При голямо клинично изпитване има съобщения (0,7%) за местни реакции на мястото на инфузията като зачервяване, подуване и/или болка след приложение на золедронова киселина.

Остеонекроза на челюстта

Съобщено е за случаи на остеонекроза (главно на челюстта) предимно при онкоболни, които са били лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, включително золедронова киселина (вж. точка 4.4). При голямо клинично изпитване с участието на 7 736 пациенти има съобщения за остеонекроза на челюстта при един пациент, лекуван със золедронова киселина, и при един пациент, лекуван с плацебо. Съобщени са случаи на ОНЧ от постмаркетинговата употреба на Золедронова киселина Сандоз.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Клиничният опит при остро предозиране е ограничен. Пациенти, на които е била приложена доза, превишаваща препоръчителната трябва да бъдат внимателно проследявани. В случай на предозиране, водещо до клинично значима хипокалциемия, корекция може да се постигне чрез перорално приложение на калций и/или интравенозна инфузия калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулно-скелетна система, АТС код: M05BA08.

Механизъм на действие

Золедроновата киселина принадлежи към класа на азот-съдържащите бифосфонати и действа предимно на костите. Тя инхибира остеокластната костна резорбция.

Фармакодинамични ефект:

Избирателното действие на бифосфонатите върху костта се дължи на техния висок афинитет към минерализираната кост.

Основната таргетна молекула на золедроновата киселина в остеокластите е ензимът фарнезил пирофосфат синтаза. Дългата продължителност на действие на золедроновата киселина може да се обясни с високия афинитет за свързване с активното място на фарнезил-пирофосфат (ФПФ) синтазата и със силният ѝ афинитет за свързване към минерализираната кост.

Лечението със золедронова киселина бързо намалява скоростта на костен обмен от повишените след менопауза нива с най-ниска стойност за маркерите за резорбция, наблюдаван на 7-мия ден и за маркерите за образуване на 12-та седмица. След това костните маркери се стабилизират в рамките на предменструалните граници. Не се наблюдава прогресивно понижаване на маркерите за костен обмен при многократно ежегодно приложение.

Клинична ефикасност при лечение на остеопороза след менопауза (PFT)

Ефикасността и безопасността на золедронова киселина 5 mg, приложена веднъж годишно в продължение на 3 последователни години са доказани при жени след менопауза (7 736 жени на възраст 65-89 години) с: Т-скор за костна минерална плътност (КМП) на бедрената шийка < - 1,5 и съществуващи най-малко две леки или една средно тежка вертебрална фрактура(и); или Т- скор за КМП на бедрената шийка < -2,5 със или без данни за съществуваща(и) вертебрална(и) фрактура(и). 85 % от пациентите не са приемали бифосфонати преди това. Жените, които са изследвани за честота на вертебралните фрактури, не са получавали съпътстващо лечение за остеопороза, което е разрешено при жените, участващи при оценяване за фрактури на бедрената шийка и за всички клинични фрактури. Съпътстващото лечение на остеопорозата включва: калцитонин, ралоксифен, тамоксифен, хормоно-заместителна терапия, тиболон, но не включва други бифосфонати. Всички жени получават като добавки 1 000 до 1 500 mg елементарен калций и от 400 до 1 200 IU витамин D дневно.

Ефект върху морфометричните вертебрални фрактури

Золедроновата киселина значимо понижава честотата на една или повече нови вертебрални фрактури за период от три години и не по-рано от първата година (вж. Таблица 2).



Таблица 2. Обобщение на ефикасността при вертебрални фрактури за 12,24 и 36 месеца

Резултат	Золедронова киселина (%)	Плацебо (%)	Абсолютно понижение на честотата на фрактури % (ДИ)	Относително понижение на честотата на фрактури % (ДИ)
Най-малко една нова вертебрална фрактура (0-1 година)	1,5	3,7	2,2 (1, 4, 3, 1)	60(43, 42)**
Най-малко една нова вертебрална фрактура (0-2 години)	2,2	7,7	5,5 (4, 4, 6, 6)	71 (62, 78)**
Най-малко една нова вертебрална фрактура (0-3 години)	3,3	10,9	7,6 (6, 3, 9, 0)	70 (62, 76)**

Пациенти на възраст 75 години и повече, лекувани със золедронова киселина показват 60% понижаване на риска от вертебрални фрактури в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо ($p < 0,0001$).

Ефект върху фрактури на бедрената шийка

Золедроновата киселина показва непрекъснат в продължение на 3 години ефект, водещ до 41% понижаване на риска от фрактури на бедрената шийка (95% ДИ, 17% до 58%). Честотата на фрактурите на бедрената шийка е 1,44% при пациентите, лекувани със золедронова киселина в сравнение с 2,49% при пациентите, лекувани с плацебо. Понижението на риска е 51% при пациентите, лекувани за първи път с бифосфонати и 42% при пациенти, на които е било позволено да получават съпътстваща терапия за остеопороза.

Ефект върху всички клинични фрактури

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



Таблица 3. Сравнение на променливите на честотата на основни клинични фрактури при различни лечения за 3 години

Резултат	Золедронова киселина (N=3 875) процент на събитието (%)	Плацебо (N=3 861) процент на събитието (%)	Абсолютно понижаване на честотата на фрактури % (ДИ)	Понижаване на относителния риск при поява на фрактури % (ДИ)
Всяка клинична фрактура (1)	8,4	12,8	4,4 (3, 0, 5, 8)	33 (23,42)**
Клинична вертебрална фрактура (2)	0,5	2,6	2,1 (1, 5, 2, 7)	77 (63, 86)**
Невертебрална фрактура (1)	8,0	10,7	2,7 (1, 4, 4, 0)	25 (13, 36)*

*p-стойност<0,001, ** p-стойност<0,0001
 (1) С изключение на фрактури на пръстите на ръцете, пръстите на краката и лицето.
 (2) Включително клинични фрактури на гръдния кош и клинични фрактури на лумбалните прешлени.

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

Золедроновата киселина значимо повишава КМП на лумбалните прешлени бедрото и дисталния радиус спрямо лечение с плацебо във всички времеви точки (6,12, 24 и 36 месеца). Лечението със золедронова киселина води до увеличаване на КМП на лумбалните прешлени с 6,7%, на бедрото общо с 6,0%, на бедрената шийка - с 5,1% и на дисталния радиус-с 3,2% за 3 години в сравнение с плацебо.

Костна хистология

Костни биопсии са взети от илиачния гребен 1 година след третата годишна доза при 152 постменопаузални пациентки с остеопороза, лекувани със золедронова киселина (N=82) или плацебо (N=70). Хистоморфометричният анализ показва намаляване с 63% на костния обмен. При пациентките лекувани със золедронова киселина, не се установява остеомаляция, костно- мозъчна фиброза или образуване на незряла костна тъкан. Маркиран тетрациклин е открит при всички с изключение на една от 82 биопсии, взети от пациенти на лечение със золедронова киселина. Микрокомпютърният томографски (μCT) анализ показва увеличен обем на трабекуларната кост и запазване на архитектурата на трабекуларната кост при пациенти лекувани със золедронова киселина в сравнение с плацебо.

Маркери за костен обмен

Костно-специфичната алкална фосфатаза (КАФ), серумният N-терминален пропептид на колаген тип I (PINP) и серумните бета-С-телопептиди (b-CTx) се оценяват в подгрупи, вариращи от 517 до 1 246 пациенти през периодични интервали в хода на проучването. Лечението с 5 mg годишна доза золедронова киселина на 12-тия месец значимо намалява нивото на КАФ с 30% в сравнение с изходното ниво и го задържа с 28% под изходното ниво на 36-ти месец. PINP е значително намален с 61% под изходното ниво на 12-тия месец и се задържа с 52% под изходното ниво на 36-тия месец. b-CTx е значително намален с 61% под изходното ниво на 12-тия месец и се задържа с 55% под изходното ниво на 36-тия месец. През целия период маркерите за костен обмен са в



границите на предменолаузалните стойности в края на всяка година. Многократното приложение не води до последващо намаляване на маркерите за костен обмен.

Ефект върху ръста

По време на тригодишното проучване на остеопороза ръстът се измерва ежегодно посредством стадиометър. Грулата, лекувана със золедронова киселина показва приблизително 2,5 mm по-малко намаляване на ръста в сравнение с плацебо (95% ДИ: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Дни на нетрудоспособност

Золедроновата киселина значимо намалява средния брой дни на ограничена активност и дните с режим на легло поради болки в гърба със съответно 17,9 и 11,3 дни в сравнение с плацебо и значимо намалява средния брой дни на ограничена активност или режим на легло поради фрактури със съответно 2,9 и 0,5 дни в сравнение с плацебо (всички $p < 0,01$).

Клинична ефикасност при лечение на остеопороза при пациенти с повишен риск от Фрактури, след претърпяна наскоро фрактура на бедрената шийка (RFT)

Честотата на клиничните фрактури, в това число вертебрални, неverteбрални и фрактури на бедрената шийка е изследвана при 2 127 мъже и жени на възраст 50-95 години (средна възраст 74,5 години), които наскоро (в рамките на 90 дни) са претърпели фрактура на бедрената шийка, причинена от минимална травма и които са проследявани средно за 2 години след лечението в изпитването. Приблизително 42% от пациентите имат Т-скор за КМП на бедрената шийка под - 2,5 и приблизително 45% от пациентите имат Т-скор за КМП на бедрената шийка над - 2,5. Золедронова киселина се прилага веднъж годишно докато поне 211 пациента от популацията по изпитването потвърдят наличието на клинични фрактури. Нивата на витамин D не са измервани рутинно, но по-голямата част от пациентите са получили натоварваща доза витамин D (50 000 - 125 000 IU перорално или интрамускулно) 2 седмици преди инфузията. Всички участници получават като добавки 1 000 до 1 500 mg елементарен калций плюс 800 до 1 200 IU витамин D дневно. На деветдесет и пет процента от пациентите е приложена инфузия две или повече седмици след остеосинтезата, а средното време на приложение на инфузията е приблизително шест седмици след остеосинтезата. Първичната променлива за ефикасност е честотата на клиничните фрактури за целия период на изпитването.

Ефект върху всички клинични фрактури

Променливите за честотата на основни клинични фрактури са представени в Таблица 4.

Таблица 4. Сравнение на променливите на честотата на основни клинични фрактури при различни лечения

Резултат	Золедронова киселина (N=1 065) честота на събитието (%)	Плацебо (N=1 062) честота на събитието (%)	Абсолютно понижаване на честотата на фрактури % (ДИ)	Понижаване на относителния риск при поява на фрактури % (ДИ)
Всяка клинична фрактура (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Клинична вертебрална фрактура (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Неverteбрална фрактура (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)**

* p-стойност < 0,05, ** p-стойност < 0,01



- (1) С изключение на фрактури на пръстите на ръцете, пръстите на краката и лицето.
(2) Включително клинични фрактури на гръдния кош и клинични фрактури на лумбалните прешлени.

Дизайнът на проучването не позволява измерването на статистически значими различия в честотата на фрактурите на бедрената шийка, но се наблюдава тенденция към намаляване на честотата на нововъзникнали бедрени фрактури.

Общата смъртност е 10% (101 пациента) в групата на лечение със золедронова киселина спрямо 13% (141 пациента) в групата с плацебо. Това съответства на 28% намаляване на смъртността по всякакви причини (pH),01).

Честотата на случаите със забавено зарастване на фрактурите е сравнима между золедронова киселина (34 [3,2 %]) и плацебо (29 [2,7 %]).

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

В проучването HORIZON-RFT лечението със золедронова киселина значимо повишава КМП в областта на цялата бедрена кост и в областта на бедрената шийка в сравнение с лечението с плацебо във всички времеви точки. Лечението със золедронова киселина води до повишаване с 5,4% на КМП в цялата бедрена кост и с 4,3% в областта на бедрената шийка за период от 24 месеца в сравнение с плацебо.

Клинична ефикасност при мъже

В проучването HORIZON-RFT са рандомизирани 508 мъже, като при 185 пациенти е направена оценка на КМП на 24-тия месец. Резултатите на 24 -тия месец показват значимо повишаване с 3,6% на КМП в цялата бедрена кост, което е подобно на наблюдаваните в хода на проучването HORIZON-PFT клинични ефекти при жени след менопауза. Проучването няма статистическа сила да покаже понижаване в честотата на клиничните фрактури при мъже, честотата на клиничните фрактури е 7,5% при мъже, лекувани със золедронова киселина спрямо 8,7% при групата на лечение с плацебо.

В друго проучване при мъже (проучването CZOL446M2308) ежегодната инфузия на золедронова киселина е не по-малко ефективна от ежеседмичното приложение на алендронат по отношение промяна в процента на КМП на лумбалните прешлени на 24-тия месец спрямо изходното ниво.

Клинична ефикасност при остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия

Ефикасността и безопасността на золедронова киселина при лечение и превенция на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, стратифицирано, активно контролирано проучване при 833 мъже и жени на възраст 18-85 години (средна възраст за мъжете 56,4 години; за жените 53,5 години), лекувани с > 7,5 mg/ден перорален преднизон (или еквивалент). Пациентите са стратифицирани въз основа на продължителността на глюкокортикоидното лечение преди рандомизацията (< 3 месеца спрямо > 3 месеца). Продължителността на изпитването е една година. Пациентите са рандомизирани да получат или еднократна инфузия със золедронова киселина 5 mg или перорален ризедронат 5 mg веднъж дневно в продължение на една година. Всички участници получават като добавки 1 000 mg елементарен калций плюс 400 до 1000 витамин D дневно. Доказана е не по-малка ефикасност от тази на ризедронат по отношение на процентната промяна в костната минерална плътност (КМП) в областта на лумбалните прешлени на 12-ия месец спрямо изходното ниво както при групата на терапия така и при тази за превенция. По-голямата част от пациентите продължава да приемат глюкокортикоиди през годината, докато изпитването продължава.



Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

Повишаването на КМП в областта на лумбалните прешлени и в областта на бедрената шийка на 12-ия месец е значимо по-високо в групата, лекувана със золедронова киселина в сравнение с групата на ризедронат (всички $p < 0,03$). В подгрупата, приемаща глюкокортикоиди 3 месеца преди рандомизацията, золедронова киселина повишава КМП в областта на лумбалните прешлени с 4,06% спрямо 2,71% за ризедронат (средна разлика: 1,36 - 0,0001). В подгрупата, приемаща глюкокортикоиди, 3 месеца или по-малко преди рандомизацията, золедронова киселина повишава КМП в областта на лумбалните прешлени с 2,60% спрямо 0,64% за ризедронат (средна разлика: 1,96%, $p < 0,0001$). Проучването няма статистическа сила да покаже понижение на клиничните фрактури в сравнение с ризедронат. Честотата на фрактурите е 8 за пациентите, лекувани със золедронова киселина спрямо 7 за пациентите, лекувани с ризедронат ($p = 0,8055$).

Клинична ефикасност при лечение на болест на Пейджет

Золедроновата киселина е проучвана при мъже и жени на възраст над 30 години основно с леки до умерено-тежки форми на болест на Пейджет (средни серумни нива на алкалната фосфатаза, при включване в проучването 2,6-3,0 пъти над горната граница на нормата за съответната възрастова група), потвърдени рентгенологично.

Ефикасността на една инфузия от 5 mg золедронова киселина спрямо дневни дози от 30 mg ризедронат за 2 месеца е показана в две шест-месечни сравнителни проучвания. След 6 месеца золедронова киселина показва терапевтичен отговор и нормализиране на нивата на серумната алкална фосфатаза (САФ) в 96% (169/176) и 89% (156/176) в сравнение със 74% (127/171) и 58% (99/171) за ризедронат (всички $p < 0,001$).

В обобщените резултати, подобно намаляване на интензитета на болката и скоростите за повлияване на болката спрямо изходното ниво се наблюдава след 6 месеца за золедронова киселина и ризедронат.

Пациентите, класифицирани като отговорили на лечението в края на 6 месечното основно проучване, отговарят на условията за включване в разширен период на проследяване. От 153 пациенти лекувани със золедронова киселина и 115 пациенти лекувани с ризедронат, включени в разширеното проучване за наблюдение, след средна продължителност на проследяването 3,8 години след приложението, процентът на пациентите, завършващи разширения период за наблюдение поради необходимост от повторно лечение (по клинична преценка) е по-висока при ризедронат (48 пациенти или 41,7%) в сравнение със золедронова киселина (11 пациенти или 7,2%). Средното време за прекратяване на разширения период за наблюдение поради необходимостта от повторно лечение на болестта на Пейджет след първоначалното приложение е по-дълъг при золедронова киселина (7,7 години) спрямо ризедронат (5,1 години).

Шест пациенти, които са постигнали терапевтичен отговор 6 месеца след лечение със золедронова киселина и по-късно са получили рецидив по време на разширения период на проследяване са лекувани повторно със золедронова киселина след средно време от 6,5 години след първоначалното лечение. Пет от шест пациенти са имали САФ (специфична алкална фосфатаза) в рамките на нормалните граници на шестия месец (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Шест месеца след лечение с 5 mg золедронова киселина е направена оценка на костната хистология при 7 пациенти с болест на Пейджет. Резултатите от костната биопсия показват кост с нормални качества, без данни за нарушено костно ремоделиране и без данни за дефекти на минерализацията. Тези резултати са в съгласие с данните от биохимичните маркери, показващи нормализиране на костния обмен.



Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с лекарствен продукт, съдържащ золедренова киселина във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Пейджет, остеопороза пр след менопауза с повишен риск от фрактури, остеопороза при мъже с повишен риск фрактури и профилактика на клинично проявени фрактури след фрактура на шийката на бедрената кост при мъже и жени (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Разпределение

След започване на инфузията на золедренова киселина, плазмените нива на активното вещество 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.

Елиминиране

Интравенозно приложената золедренова киселина се елиминира посредством трифазен процес: бързо двуфазово напускане на системната циркулация, с полуживот $t_{1/2\alpha}$ 0,24 и $t_{1/2\beta}$ 1,87 часа, последвано от дълга фаза на елиминиране с терминален елиминационен полуживот 146 часа. Активното вещество не се акумулира в плазмата след многократни дози, прилагани на всеки 28 дни. Фазите на ранна диспозиция (α и β , с горните стойности на $t^{1/2}$) вероятно представляват бързо натрупване в костта и екскреция чрез бъбреците.

Золедреновата киселина не се метаболизира и се екскретира непроменена през бъбреците. През първите 24 часа след приложението $39 \pm 16\%$ от приложената доза се откриват в урината, като останалото количество се свързва основно с костната тъкан. Натрупването в костите е характерно за всички бифосфонати и вероятно се дължи на структурното сходство с пирофосфата. Подобно на останалите бифосфонати золедреновата киселина се задържа в костите за много дълго време. Тя се освобождава много бавно от костната тъкан и се връща обратно в системната циркулация, като се елиминира през бъбреците. Тоталният телесен клирънс е $5,04 \pm 2,5$ l/h, независимо от дозата и не се повлиява от пола, възрастта, расата или телесното тегло. Вариабилността на плазмения клирънс на золедреновата киселина между пациентите и при всеки пациент е съответно 36% и 34%. 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 площта под кривата на плазмената концентрация спрямо времето.

Фармакокинетични/Фармакодинамични взаимодействия

Не са провеждани проучвания за взаимодействие на золедренова киселина с други лекарствени продукти. Тъй като золедреновата киселина не преминава системен метаболизъм при хора и е установено, че веществото има малък или няма капацитет като директно въздействащ и/или необратим зависещ от метаболизма инхибитор на P450 ензимите, няма вероятност золедреновата киселина да намали метаболитния клирънс на вещества, метаболизиращи чрез цитохром P450 ензимните системи. Золедреновата киселина не показва значително свързване с плазмените протеини (приблизително 43-55% свързване и свързването не зависи от концентрацията). Затова няма вероятност за взаимодействия в резултат на изместването на силно свързваните протеините лекарствени продукти.



Специални популации (вж. точка 4.2)

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на золедроновата киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречния клирънс представящ $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е средно 84 ± 29 ml/ (диапазон от 22 до 143 ml/min) при проучване на 64 пациенти. Наблюдаваните малки покачвания на AUC(0-24 hr) от около 30% до 40% при лека до умерено-тежка бъбречна недостатъчност, в сравнение с пациентите е нормална бъбречна функция и липсата на кумулация на лекарството при многократно приложение независимо от бъбречната функция показват, че не е необходимо коригиране на дозата на золедроновата киселина при леко ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) и умерено-тежко бъбречно увреждане с креатининов клирънс до 35 ml/min. Употребата на Золедронова киселина Сандоз при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <35 ml/min) е противопоказана поради повишен риск от бъбречна недостатъчност при тази популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Най-високата нелегална еднократна интравенозна доза е 10 mg/kg телесно тегло при мишки и 0,6 mg/kg при плъхове. При проучвания с инфузия на единична доза при кучета, 1,0 mg/kg (6 пъти над препоръчителната терапевтична експозиция при хора на базата на AUC) приложена за 15 минути е била добре понесена без изява на бъбречни ефекти.

Субхронична и хронична токсичност

В проучванията с интравенозни инфузии бъбречната поносимост на золедронова киселина е установена при плъхове след като са им приложени 0,6 mg/kg под формата на 15-минутни инфузии през 3-дневни интервали, общо шест пъти (за кумулативна доза, която отговаря на нива на AUC около 6 пъти над терапевтичната експозиция при хора), докато пет 15-минутни инфузии на 0,25 mg/kg, приложени през 2-3-седмични интервали (кумулативна доза съответстваща на 7 пъти над терапевтичната експозиция при хора) са били добре понесени при кучета. В проучванията с интравенозен болус дозите, които са понасяни добре намаляват с увеличаване продължителността на проучването: 0,2 и 0,02 mg/kg на ден се понасят добре за 4 седмици при плъхове и кучета съответно, но само 0,01 mg/kg и 0,005 mg/kg се понасят при плъхове и кучета съответно, когато са прилагани за 52 седмици.

Продължителното многократно приложение при кумулативни нива значително превишаващи най-високото ниво при хора причинява токсични ефекти в други органи, включително стомашно-чревния тракт, черен дроб и на мястото на интравенозно приложение. Клиничното значение на тези находки не е известно. Най-често срещаната находка при проучванията с многократни дози се състои в завишена първична спонгиоза в метафизите на дългите кости при растящи животни при почти всички дози, данни, които отразяват антирезорбтивната фармакологична активност на активното вещество.

Репродуктивна токсичност

Тератологични проучвания са проведени при два вида, и в двата случая при подкожно приложение. Тератогенен ефект е наблюдаван при плъхове при дози $> 0,2$ mg/kg и той се изявява с външни, висцерални и скелетни малформации. Дистокия се наблюдава при най-ниската доза (0,01 mg/kg телесно тегло) при изследванията с плъхове. Не е наблюдаван тератогенен ефект при ембрио/фетотоксичност при зайци, въпреки че е установена е токсичност при майките при 0,1 mg/kg поради намалени серумни нива на калций.



Мутагенност и канцерогенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Натриев цитрат (E331)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Золтонар не трябва да влиза в контакт с разтвори, съдържащи калций. Поради липса на изследвания за съвместимост Золтонар не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 3 години.
След отваряне: 24 часа при 2°C - 8°C

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

След отваряне на флакона, лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно, за да се избегне микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение до употребата и условията преди употреба са отговорност на ползвателя и обикновено не трябва да бъде повече от 24 часа и при 2°C - 8°C. Оставете охладения разтвор да достигне стайна температура, преди да бъде приложен.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C, в оригиналната опаковка.
За условията на съхранение на лекарствения продукт след отваряне на флакона, моля вижте 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Золтонар 5 mg/100 ml инфузионен разтвор се предлага в прозрачен стъклен флакон тип I, покрит със силикон, който има 100 ml номинален капацитет и е затворен със сива бромо-бутилова гумена запушалка, покрит с PTFE (тефлон) и прозрачна алуминиева/пластмасова отчупваща се капачка. Флаконът е опакован в картонена кутия и се предлага заедно с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

За еднократна употреба.

Ако се съхранява в хладилник, оставете охладеният разтвор да достигне стайна температура преди приложение. По време на приготвяне на разтвора трябва да се използват асептични техники.



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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ворлд Медисине Европа ЕООД
ул. „Борис Руменов“ 16
1407 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20250171

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

Дата на първо разрешаване: 27.05.2025
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2025

