

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка със 100 ml разтвор съдържа 5 mg золедронова киселина (zoledronic acid) (като монохидрат).

Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 mg золедронова киселина (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Прозрачен и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза

- при жени след менопауза
- при възрастни мъже

с повишен риск от фрактури, включително тези, претърпяли наскоро фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма.

Лечение на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия

- при жени след менопауза
- при възрастни мъже

с повишен риск от фрактури.

Лечение на болест на Paget при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди приложението на Aclasta пациентите трябва да бъдат добре хидратирани. Това е от особено значение при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и при такива, които получават диуретична терапия.

Препоръчва се да има достатъчен прием на калций и витамин D при прилагане на Aclasta.

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 Aclasta 5 mg, приложена веднъж годишно.

Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преоценява въз основа на ползите и потенциалните рискове от прилагането на Aclasta при всеки отделен пациент,

особено след 5 или повече години на употреба.

При пациенти със скорошна, получена вследствие на минимална травма фрактура на бедрената кост, се препоръчва прилагането на инфузията Aclasta да бъде поне две седмици след остеосинтезата (вж. точка 5.1). При пациенти, претърпели наскоро фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма, се препоръчва перорален прием или интрамускулно въвеждане на 50 000 - 125 000 IU натоварваща доза витамин D преди прилагане на първата инфузия Aclasta.

Болест на Paget

При лечение на болест на Paget, Aclasta трябва да бъде предписвана само от лекари с опит в лечението на болестта на Paget. Препоръчителната доза е еднократна интравенозна инфузия на 5 mg Aclasta. При пациентите с болест на Paget 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 прилагането на Aclasta (вж. точка 4.4).

Повторно лечение на болест на Paget: След първоначално лечение с Aclasta на болестта на Paget, при отговорилите пациенти се наблюдава удължен период на ремисия. Повторното лечение се състои в прилагането на допълнителна интравенозна инфузия на 5 mg Aclasta с интервал една година и повече след първоначалното лечение при пациенти с рецидив на заболяването. Има ограничени данни относно повторното лечение на болестта на Paget (вж. точка 5.1).

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Aclasta е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс < 35 ml/min (вж. точки 4.3 и 4.4).

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс ≥ 35 ml/min.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага 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

Aclasta не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години. Липсват данни при деца на възраст под 5 години. Наличните понастоящем данни при деца на възраст от 5 до 17 години са описани в точка 5.1.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Aclasta се прилага през инфузионна линия с вентил бавно, при постоянна скорост на инфузията. Времетраенето на инфузията не трябва да бъде по-кратко от 15 минути. За информация, свързана с инфузията Aclasta, вижте точка 6.6.

Пациентите, лекувани с Aclasta, трябва да получат листовката на продукта и напомнящата карта на пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към 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 Aclasta при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 35 ml/min) е противопоказана поради повишен риск от бъбречна недостатъчност в тази популация.

След прилагане на Aclasta са наблюдавани случаи на бъбречно увреждане (вж. точка 4.8), особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция или с допълнителни рискови фактори като старческа възраст, съпътстващ прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстваща диуретична терапия (вж. точка 4.5) или дехидратация, възникнала след прилагането на Aclasta. Случаите на бъбречно увреждане се наблюдават при пациенти след еднократно приложение. При пациенти с подлежащо 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 с фатален изход.

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

- Креатининовият клирънс трябва да се изчисли на базата на актуалното телесно тегло, като се използва формулата на Cockcroft-Gault, преди прилагането на всяка доза Aclasta.
- Преходното повишаване на серумния креатинин може да бъде по-високо при пациентите с подлежащо нарушение на бъбречната функция.
- При рискови пациенти трябва да се има предвид проследяване на нивата на серумния креатинин.
- Aclasta 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 прилагането на Aclasta.
- Единичната доза Aclasta не трябва да превишава 5 mg и продължителността на инфузията трябва да бъде поне 15 минути (вж. точка 4.2).

Хипокалциемия

Преди започване на терапията с Aclasta, предшестваща хипокалциемия 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 адекватно лекувани (напр. намален паратиреоиден резерв, чревна малабсорбция на калций). При тези пациенти лекарите трябва да имат предвид клинично наблюдение.

За болестта на Paget е характерен повишен костен обмен. Вследствие бързото начало на ефекта на золедроновата киселина върху костния обмен, може да настъпи преходна, понякога симптоматична хипокалциемия, която обичайно е най-изразена в първите 10 дни след вливане на Aclasta (вж. точка 4.8).

При прилагане на Aclasta се препоръчва да има достатъчен прием на калций и витамин D. В допълнение, при пациенти с болест на Paget 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 прилагането на Aclasta (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 Paget се препоръчва измерване на серумния калций преди вливане на Aclasta.

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

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

По време на постмаркетинговия период, има съобщения за случаи на ОНЧ при пациенти, получаващи Aclasta (золедренова киселина), за лечение на остеопороза (вж. точка 4.8).

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

При оценяване на индивидуалния риск за развитие на ОНЧ, трябва да се има предвид следното:

- Мощността на лекарствения продукт, който потиска костната резорбция (по-висок риск при по-мощните вещества), пътят на прилагане (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативната доза.
- Рак, коморбидни състояния (напр. анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене.
- Съпътстващи терапии: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата,лъчетерапия в областта на главата и шията.
- Лоша устна хигиена, периодонтални заболявания, лошо прилепващи зъбни протези, анамнеза за стоматологични заболявания, инвазивни стоматологични процедури, напр. екстракция на зъби.

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да ходят редовно на стоматологични прегледи и да съобщават незабавно, ако се появят някакви симптоми от страна на устната кухина, като клатещи се зъби, болка или подуване, неоздравяващи разязвявания или наличие на секречия, по време на лечението със золедренова киселина. По време на лечението инвазивните стоматологични процедури трябва да бъдат провеждани с повишено внимание и да се избягват непосредствено преди прилагане на золедреновата киселина.

Терапевтичният план при всеки пациент, който развие ОНЧ, трябва да бъде изготвен при тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или орален хирург с опит в лечението на ОНЧ. Трябва да се обмисли временно преустановяване на лечението със золедренова киселина, докато състоянието претърпи обратно развитие, а съпътстващите рискови фактори бъдат намалени, когато е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

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

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурация фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над

супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти лекувани с бифосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

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

Реакции на острата фаза

Наблюдавани са реакции на острата фаза (acute phase reactions, APRs) или постдозови симптоми като висока температура, миалгия, грипоподобни симптоми, артралгия и главоболие, по-голямата част от които са настъпили в рамките на три дни след прилагането на Aclasta.

Понякога APRs могат да бъдат сериозни или с удължена продължителност. Честотата на постдозовите симптоми може да бъде намалена чрез прием на парацетамол или ибупрофен непосредствено след приложението на Aclasta. Също така е препоръчително лечението да се отложи, ако пациентът е клинично нестабилен поради остро заболяване, при което една APR може да представлява проблем (вж. точка 4.8).

Общи

Има и други лекарствени продукти, които съдържат золедренова киселина като активно вещество и които се прилагат при онкологични показания. Пациентите на лечение с Aclasta не трябва да бъдат лекувани с тези продукти или с други бифосфонати по едно и също време, тъй като комбинираните ефекти на тези средства не са известни.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с други лекарствени продукти. Золедреновата киселина не се метаболизира системно и при хора не повлиява цитохром P450 ензимите *in vitro* (вж. точка 5.2). Золедреновата киселина не се свързва във висока степен с плазмените протеини (свързват се приблизително 43-55%) и следователно са малко вероятни взаимодействия, предизвикани от изместването на други лекарствени продукти, свързани във висока степен с плазмените протеини.

Золедреновата киселина се елиминира чрез бъбречна екскреция. Необходима е предпазливост, при едновременното приложение на золедреновата киселина с лекарствени продукти, които значимо могат да повлияят 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 чрез бъбреците.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Aclasta не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Бременност

Aclasta е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни за употребата на золедронова киселина при бременни жени. Експерименталните изпитвания при животни със золедронова киселина показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Aclasta е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3). Не е известно дали золедроновата киселина се екскретира в човешката кърма.

Фертилитет

Золедроновата киселина е оценявана при плъхове за потенциални нежелани ефекти върху фертилитета на родителите 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 изпитването. Получените резултати изключват възможността за установяване на крайния ефект на Aclasta върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият дял пациенти, които са имали нежелани реакции след прилагане на дозата 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%), грипоподобно заболяване (6,7%), артралгия (4,8%) и главоболие (5,1%), вижте „реакции на острата фаза“ по-долу.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA – по системо-органи класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

<i>Инфекции и инфестации</i>	<i>Нечести</i>	Грип, назофарингит
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	<i>Нечести</i>	Анемия
<i>Нарушения на имунната система</i>	<i>С неизвестна честота**</i>	Реакции на свръхчувствителност включващи редки случаи на бронхоспазъм, уртикария и ангиоедем, и много редки случаи на анафилактична реакция/шок
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	<i>Чести</i> <i>Нечести</i> <i>Редки</i>	Хипокалциемия* Понижен апетит Хипофосфатемия
<i>Психични нарушения</i>	<i>Нечести</i>	Безсъние
<i>Нарушения на нервната система</i>	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Главоболие, замаяност Летаргия, парестезия, сънливост, тремор, синкоп, дисгеузия
<i>Нарушения на очите</i>	<i>Чести</i> <i>Нечести</i> <i>Редки</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Очна хиперемия Конюнктивит, болка в окото Увеит, еписклерит, ирит Склерит и парофталмия
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	<i>Нечести</i>	Вертиго
<i>Сърдечни нарушения</i>	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Предсърдно мъждене Сърцебиене
<i>Съдови нарушения</i>	<i>Нечести</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Хипертония, зачервяване Хипотония (при някои пациенти са налице подлежащи рискови фактори)
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	<i>Нечести</i>	Кашлица, диспнея
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Гадене, повръщане, диария Диспепсия, болка в горната част на корема, болка в корема, гастроезофагеална рефлуксна болест, запек, сухота в устата, езофагит, зъбобол, гастрит [#]
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	<i>Нечести</i>	Обрив, хиперхидроза, сърбеж, еритем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	<i>Чести</i> <i>Нечести</i> <i>Редки</i> <i>Много редки</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Миалгия, артралгия, болка в костите, болка в гърба, болка в крайниците Болки във врата, мускулно-скелетна скованост, подуване на ставите, мускулни спазми, мускулно-скелетна гръдна болка, мускулно-скелетни болки, скованост на ставите, артрит, мускулна слабост Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост [†] (нежелана лекарствена реакция при клас бифосфонати) Остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати). Остеонекроза на челюстта (вж. точки 4.4 и 4.8 “Ефекти на лекарствения клас”)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Нечести</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Повишаване на креатинина в кръвта, полакиурия, протеинурия Бъбречно увреждане. Съобщава се за редки случаи на бъбречна недостатъчност, изискваща хемодиализа и редки случаи с фатален изход при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция или с допълнителни рискови фактори като старческа възраст, едновременен прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстваща диуретична терапия или дехидратация, възникнала след инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8 “Ефекти на лекарствения клас”)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Много чести</i> <i>Чести</i> <i>Нечести</i> <i>С неизвестна честота**</i>	Пирексия Грипоподобно заболяване, втрисане, умора, астения, болка, общо неразположение, реакции на мястото на инфузията Периферни отоци, жажда, острофазова реакция, гръдна болка, която не е свързана със сърцето Дехидратация, вследствие на реакции на острата фаза (възникнали след прилагане на инфузията симптоми като пирексия, повръщане или диария)
Изследвания	<i>Чести</i> <i>Нечести</i>	Повишен С-реактивен протеин Понижен калций в кръвта

- # Наблюдават се при пациенти, приемащи едновременно и глюкокортикостероиди.
* Чести само при болест на Paget.
** На база съобщения от постмаркетинговия период. От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.
† По време на постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции

Предсърдно мъждене

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

Ефекти на лекарствения клас

Бъбречно увреждане

Золедроновата киселина е свързана 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. Бъбречно увреждане се наблюдава след прилагане на золедронова киселина, особено при пациенти с предшестваща бъбречна дисфункция или с допълнителни рискови фактори (напр. старческа възраст, онкологични пациенти провеждащи химиотерапия,

съпътстващ прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстваща диуретична терапия, тежка 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.

В клинични изпитвания за остеопороза, промяната в креатининовия клирънс (определян всяка година преди прилагане на дозата) и честотата на бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане са сравними в двете терапевтични групи, на Aclasta и на плацебо, за период от три години. Съществува преходно покачване на серумния креатинин, наблюдавано в рамките на 10 дни при 1,8% от лекуваните с Aclasta пациенти спрямо 0,8% при пациентите лекувани с плацебо.

Хипокалциемия

В 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 Aclasta. Не са наблюдавани симптоматични случаи на хипокалциемия.

В изпитванията при болест на Paget, 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) са възникнали при 2,3% пациентите, лекувани с Aclasta в хода на едно голямо клинично изпитване, в сравнение с 21% от пациентите, лекувани с Aclasta в изпитванията при болест на Paget. Честотата на хипокалциемия е много по-ниска след последващи вливания.

Всички пациенти получават адекватен допълнителен внос на витамин D и калций - в изпитването за постменопаузална остеопороза, в изпитването за предотвратяване на клинични фрактури след фрактура на бедрената кост и в изпитванията при болест на Paget (вж. също точка 4.2). В изпитването за предотвратяване на клинични фрактури при пациенти с претърпяна наскоро фрактура на бедрената кост, нивата на витамин D не са били рутинно измервани, но болшинството от пациентите са получили натоварваща доза витамин D преди приложението на Aclasta (вж. точка 4.2).

Местни реакции

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

Остеонекроза на челюстта

Съобщава се за случаи на остеонекроза на челюстта (ОНЧ), основно при пациенти с карцином, лекувани с лекарствени продукти, потискащи костната резорбция, включително золедронова киселина (вж. точка 4.4). В голямо клинично изпитване при 7 736 пациенти, има съобщения за остеонекроза на челюстта при един пациент, лекуван с Aclasta, и при един пациент, лекуван с плацебо. Има съобщения за случаи на ОНЧ и по време на постмаркетинговия период на Aclasta.

Реакции на острата фаза

Общият процент пациенти, съобщавали реакции на острата фаза или постдозови симптоми (включително сериозни случаи) след приложение на Aclasta, е както следва (данни за честотата, получени от проучването при лечение на постменопаузална остеопороза): висока температура (18,1%), миалгия (9,4%), грипоподобни симптоми (7,8%), артралгия (6,8%) и главоболие (6,5%), повечето от които са настъпили в рамките на първите три дни след приложението на Aclasta. Повечето от тези симптоми са били леки до умерени по тежест и са отзвучали в рамките на 3 дни след появата им. Честотата на тези симптоми намалява с последващите годишни дози Aclasta. В изпитване с по-малък брой участници, в което е прилагана профилактика срещу нежелани реакции, процентът на пациентите, които са имали нежелани реакции е бил по-нисък (19,5%, 10,4% и 10,7% съответно след първата, втората и третата инфузия) (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Клиничният опит с остро предозиране е ограничен. Пациенти, които са получили дози по-високи от препоръчителните трябва внимателно да бъдат проследявани. В случай на предозиране, водещо до клинично значима хипокалциемия, обратно развитие може да се постигне с добавъчен перорален калций и/или с интравенозна инфузия на калциев глюконат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Золедроновата киселина принадлежи към класа на азот-съдържащите бифосфонати и въздейства предимно върху костта. Тя е инхибитор на остеокласт-медираната костна резорбция.

Фармакодинамични ефекти

Селективното действие на бифосфонатите върху костта се основава 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 костните минерали.

Лечението с Aclasta бързо намалява скоростта на костен обмен от повишените след менопауза нива с надир 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 пременструалните 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 Aclasta 5 mg, приложена веднъж годишно в продължение на три 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 шийката на бедрената кост $\leq -1,5$ и съществуващи най-малко две леки или една средно тежка вертебрална фрактура; или Т-скор за КМП на шийката на бедрената кост $\leq -2,5$ със или без доказателства за съществуващи вертебрални фрактури. На 85% от пациентките се прилага бифосфонат за първи път. 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 шийката на бедрената кост и за всички клинични фрактури. Съпътстващото лечение на остеопорозата включва: калцитонин, ралоксифен, тамоксифен, хормонозаместителна терапия,

тиболон, но не включва други бифосфонати. Всички жени получават като добавки 1 000 до 1 500 mg елементарен калций и 400 до 1 200 IU витамин D дневно.

Ефекти върху морфометричните вертебрални фрактури

Aclasta 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	Aclasta (%)	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, 72)**
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)**
** p <0,0001				

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

Ефект върху фрактури на шийката на бедрената кост

Aclasta показва непрекъснат в продължение на 3 години ефект, водещ до 41% понижаване на риска от фрактури на шийката на бедрената кост (95% ДИ, 17% до 58%). Честотата на фрактурите на шийката на бедрената кост е 1,44% за пациентите лекувани с Aclasta в сравнение с 2,49% за пациентите лекувани с плацебо. Понижението на риска е 51% при пациентите, лекувани за първи път с бифосфонати и 42% при жени, 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	Aclasta (N=3 875) честота на събитието (%)	Плацебо (N=3 861) честота 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)*
*стойност на p <0,001, **стойност на p <0,0001				
(1) С изключение на фрактури на пръстите на ръката, на крака и лицето				
(2) Включително клинични фрактури на гръдния кош и клинични фрактури на лумбалните прешлени				

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

Aclasta 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 с Aclasta води до увеличаване с 6,7% на КМП на лумбалните прешлени, 6,0% на бедрото, 5,1% на шийката на бедрената кост и 3,2% на дисталния радиус за 3 години в сравнение с плацебо.

Костна хистология

Костни биопсии са взети от *crista iliaca* 1 година след третата годишна доза при 152 постменопаузални пациентки с остеопороза, лекувани с Aclasta (N=82) или плацебо (N=70). Хистоморфометричния анализ показва намаляване с 63% на костния обмен. При пациентките, лекувани с Aclasta, не се установява остеомаляция, костномозъчна фиброза или деформация на костите. Маркиран тетрациклин е открит при всички 82 биопсии, взети от пациенти на лечение с Aclasta, с изключение на една. Микрокомпютърният томографски (μСТ) анализ показва увеличен обем на трабекуларната кост и запазване на архитектурата на трабекуларната кост при пациенти лекувани с Aclasta в сравнение с плацебо.

Маркери за костен обмен

Костно-специфичната алкална фосфатаза (КСАФ), серумния N-терминален пропептид на колаген тип I (P1NP) и серумните бета-С-телопептиди (b-СТх) се оценяват в подгрупи, вариращи от 517 до 1 246 пациенти през периодични интервали в хода на проучването. Лечението с 5 mg годишна доза Aclasta на 12-тия месец значимо намалява нивото на КСАФ с 30% в сравнение с изходното ниво и го задържа 28% под изходното ниво на 36-ти месец. P1NP е значимо намален с 61% под изходното ниво на 12-тия месец и се задържа на 52% под изходното ниво на 36-тия месец. b-СТх е значимо намален с 61% под изходното ниво на 12-тия месец и се задържа на 55% под изходното ниво на 36-тия месец. През целия период маркерите за костен обмен са в границите на пременопаузалните 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 изпитване за остеопороза, ръстът се измерва ежегодно посредством стадиометър. Групата с Aclasta 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

Aclasta 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 на пациенти с повишен риск от фрактури след претърпяна наскоро фрактура на бедрената кост (RFT)

Честотата на клиничните фрактури, в това число вертебрални, невертебрални и фрактури на бедрената кост 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 кост, причинена от минимална травма и които са проследявани средно за 2 години след прилагане на проучваното лечение (Aclasta). Приблизително 42% от пациентите имат T-скор за КМП на шийката на бедрената кост под -2,5 и приблизително 45% от пациентите имат T-скор за КМП на шийката на бедрената кост над -2,5. Aclasta се прилага веднъж годишно, докато поне 211 пациента от изследваната популация не потвърдят наличието на клинични фрактури. Нивата на витамин D не са измервани рутинно, но болшинството от пациентите са получили натоварваща доза витамин D (50 000 - 125 000 IU перорално или интрамускулно) 2 седмици преди инфузията. Всички участници са суплементирани ежедневно с 1 000 – 1 500 mg елементарен калций плюс 800 – 1 200 IU витамин D. Деветдесет и пет процента от пациентите са получили своята инфузия две или повече седмици след остеосинтезата, средно времето на прилагане на инфузията е приблизително шест седмици след остеосинтезата. Първичната променлива за ефикасност е честотата на клиничните фрактури по време на клиничното изпитване.

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	Aclasta (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)*
Невертебрална фрактура (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

*стойност на $p < 0,05$, **стойност на $p < 0,01$
(1) С изключение на фрактури на пръстите на ръката, на крака и лицето
(2) Включително клинични фрактури на гръдния кош и клинични фрактури на лумбалните прешлени

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

Общата смъртност е 10% (101 пациенти) в групата на лечение с Aclasta спрямо 13% (141 пациенти) в групата на плацебо. Това съответства на 28% редукция на общата смъртност ($p=0,01$).

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

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

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

Клинична ефикасност при мъже

В изпитването HORIZON-RFT са рандомизирани 508 мъже, като при 185 пациента 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 изпитването HORIZON-RFT клинични ефекти при жени след менопауза. Изпитването няма възможност да покаже понижение в честотата на клиничните фрактури при мъже, честотата на клиничните фрактури е 7,5% в групата на лечение с Aclasta спрямо 8,7% в групата на лечение с плацебо.

В друго изпитване при мъже (изпитването CZOL446M2308) ежегодната инфузия на Aclasta е сравнима с ежеседмичното приложение на алендронат по отношение промяна в процента на КМП на лумбалните прешлени на 24 –тия месец спрямо изходните стойности.

Клинична ефикасност при остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия

Ефикасността и безопасността на Aclasta при лечение и превенция на остеопороза, свързана с

продължителна системна глюкокортикоидна терапия са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, стратифицирано, активно контролирано изпитване 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 с Aclasta 5 mg, или перорален ризедронат 5 mg веднъж дневно в продължение на една година. Всички пациенти получават ежедневно добавки с 1 000 mg елементарен калций плюс 400 до 1 000 IU витамин D. 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 изходната, както в групата на терапия така и в тази за превенция. Болшинството от пациентите продължават да приемат глюкокортикоиди през годината, докато трае изпитването.

Ефект върху костната минерална плътност (КМП)

Повишаването на КМП в областта на лумбалните прешлени и в областта на шийката на бедрената кост на 12 -ия месец е сигнификантно по-високо в групата, лекувана с Aclasta в сравнение с групата на ризедронат (всички $p < 0,03$). В подгрупата, приемаща глюкокортикоиди над 3 месеца преди рандомизацията, Aclasta повишава КМП в областта на лумбалните прешлени с 4,06% спрямо 2,71% за ризедронат (средна разлика: 1,36%; $p < 0,001$). В подгрупата, приемаща глюкокортикоиди 3 месеца или по-малко преди рандомизацията, Aclasta повишава КМП в областта на лумбалните прешлени с 2,60% спрямо 0,64% за ризедронат (средна разлика: 1,96%; $p < 0,001$). Изпитването не успява да покаже редуция на клиничните фрактури в сравнение с ризедронат. Честотата на фрактурите е 8 за пациентите, лекувани с Aclasta спрямо 7 за пациентите, лекувани с ризедронат ($p = 0,8055$).

Клинична ефикасност при лечение на болест на Paget

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

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

В обобщените резултати, подобно намаляване на интензитета на болката и скоростите за повлияване на болката спрямо изходните се наблюдава след 6 месеца за Aclasta и ризедронат.

Пациентите, класифицирани като отговорили на лечението в края на 6 месечното основно изпитване, са избрани за включване в разширен период на проследяване. От 153 пациенти лекувани с Aclasta и 115 пациенти лекувани с ризедронат, включени в разширеното изпитване за наблюдение, след средна продължителност на наблюдението от 3,8 години от времето на прилагане, процентът пациенти, при които е прекратен разширения период на проследяване поради необходимост от повторно лечение (клинична преценка) е по-висок при ризедронат (48 пациенти или 41,7%), в сравнение със золедроновата киселина (11 пациенти или 7,2%). Средното време на прекратяване на разширения период на проследяване поради необходимост от повторно лечение на болестта на Paget след прилагане на първоначалната доза, е по-дълго при золедроновата киселина (7,7 години), в сравнение с ризедронат (5,1 години).

Шест пациенти, при които е постигнат терапевтичен отговор 6 месеца след лечение с Aclasta и които са получили рецидив на заболяването през периода на разширеното наблюдение, са лекувани повторно с Aclasta след период средно 6,5 години след първоначалното лечение. Пет от 6-те пациенти са имали ниво на серумната алкална фосфатаза в нормални граници на месец 6 (Последно извършено наблюдение [Last Observation Carried Forward], LOCF).

Шест месеца след лечение с 5 mg золедренова киселина, е оценена костната хистология при 7 пациенти с болест на Paget. 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.

Педиатрична популация

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години, лекувани с глюкокортикоиди, които са имали намалена костна минерална плътност (Z-скор за КМП на лумбални прешлени -0,5 или по-малко) и фрактури, в резултат на лек удар/чупливост. Пациентската популация, рандомизирана в това проучване (ITT популация), включва пациенти с няколко подвида ревматологични заболявания, възпалително заболяване на червата или мускулна дистрофия на Duchenne. Проучването е планирано да включва 92 пациенти обаче само 34 пациенти са включени и рандомизирани да получават или 0,05 mg/kg (макс. 5 mg) интравенозна инфузия на золедренова киселина два пъти годишно, или плацебо за една година. Всички пациенти е трябвало да получават фонова терапия с витамин D и калций.

Инфузията на золедренова киселина води до повишение на разликата в средните стойности на най-малките квадрати (LS) на Z-скора за КМП на лумбалните прешлени 0,41 на 12-ия месец, отнесено към изходно ниво, в сравнение с плацебо (95% CI: 0,02, 0,81; съответно 18 и 16 пациенти). Не се наблюдава ефект върху Z-скора за КМП на лумбалните прешлени след 6 месеца лечение. На 12-ия месец се наблюдава статистически значимо ($p < 0,05$) понижение при три маркера за костен обмен (P1NP, BSAP, NTX) в групата на золедренова киселина в сравнение с групата на плацебо. Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на общото костно минерално съдържание в организма между пациентите на лечение със золедренова киселина спрямо тези на плацебо на 6-ия или 12-ия месец. Няма ясно доказателство, установяващо връзка между промените на КМП и превенцията на фрактури при деца с развиващ се скелет.

В групата на золедренова киселина не са наблюдавани нови фрактури на прешлените, докато в групата на плацебо е имало две нови фрактури.

Най-често съобщаваните нежелани реакции след инфузия на золедренова киселина са артралгия (28%), пирексия (22%), повръщане (22%), главоболие (22%), гадене (17%), миалгия (17%), болка (17%), диария (11%) и хипокалциемия (11%).

В групата на золедренова киселина повече пациенти съобщават сериозни нежелани събития отколкото в групата на плацебо (5 [27,8%] пациенти спрямо 1 [6,3%] пациент).

При 12-месечно открито продължение на гореспоменатото основно проучване, не са наблюдавани нови клинични фрактури. Въпреки това 2-ма пациенти, по един от всяка група на лечение в основното проучване (в групата на золедренова киселина: 1/9, 11,1% и на плацебо: 1/14, 7,1%), са получили нови морфометрични вертебрални фрактури. Няма нови данни за безопасност.

От тези проучвания не може да се установят данни за дългосрочната безопасност в тази популация.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Aclasta във всички подгрупи на педиатричната популация при болест на Paget, остеопороза при жени след менопауза с повишен риск от фрактури, остеопороза при мъже с повишен риск от 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 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 представят следните фармакокинетични данни, за които е установено, че са дозозависими.

Разпределение

След започване на инфузията на золедронова 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 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 се наблюдава кумулиране на активното вещество 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.

Золедроновата 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 предимно е свързано с костната тъкан. Натрупването в костите е характерно за всички бифосфонати и вероятно се дължи на структурното сходство с пирофосфата. Подобно на останалите бифосфонати золедроновата киселина се задържа в костите много дълго време. 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 са съответно 36% и 34%. Удължаването на времето за инфузия от 5 до 15 минути води до 30% намаляване на концентрацията на золедронова киселина в края на инфузията, но не оказва ефект по отношение на площта под кривата плазмена концентрация-време.

Връзки фармакокинетика-фармакодинамика

Не са извършвани изпитвания за взаимодействията на золедроновата киселина с други лекарствени продукти. Тъй като при хора золедроновата киселина не се метаболизира и е установено, че има малък или няма капацитет като директно действащ и/или необратим, зависещ от метаболизма инхибитор на P450 ензимите, няма вероятност золедроновата киселина да намали метаболитния клирънс на вещества, метаболизиращи чрез цитохром P450 ензимните системи. Золедроновата киселина не се свързва във висока степен с плазмените протеини (свързана е приблизително 43-55%) и свързването не зависи от концентрацията. Затова взаимодействия, произлизащи от изместване от свързани във висока степен с плазмените протеини лекарствени продукти, са малко вероятни.

Специални популации (вж. точка 4.2)

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на золедроновата киселина е корелирал с креатининовия клирънс в изпитване при 64 пациенти - бъбречният клирънс е представлявал $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е бил средно 84 ± 29 ml/min (от 22 до 143 ml/min). Наблюдаваните малки увеличения на $AUC_{(0-24hr)}$, с около 30% до 40% при лека до умерено тежка бъбречна недостатъчност, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция и липсата на кумулиране на лекарството при многократно приложение, независимо от бъбречната функция, показва, 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 Aclasta при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 35 ml/min) е противопоказана поради повишения риск от бъбречна недостатъчност в тази популация.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Най-високата нелетална единична интравенозна доза е 10 mg/kg телесно тегло при мишки и 0,6 mg/kg при плъхове. В изпитвания с инфузия на единична доза при кучета, приложението на 1,0 mg/kg (6 пъти над препоръчителната терапевтична експозиция при хора на базата на AUC) за 15 минути, е било добре поносимо, без изява на бъбречни нежелани ефекти.

Субхронична и хронична токсичност

В изпитванията с интравенозни инфузии бъбречната поносимост на золедренова 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), а 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 изпитванията с интравенозен болус дозите, които са понасяни добре намаляват с увеличаване продължителността на изпитването: 0,2 и 0,02 mg/kg на ден се понасят добре за 4 седмици съответно при плъхове и кучета, но само 0,01 mg/kg и 0,005 mg/kg се понасят съответно при плъхове и кучета, когато са прилагани за 52 седмици.

Дългосрочно, многократно приложение при кумулативни експозиции, достатъчно превишаващи максимално допустимите експозиции при хора, водят до токсични ефекти в други органи, включващи стомашно-чревния тракт и черния дроб, и на местата на интравенозното приложение. Не е известна клиничната значимост на тези данни. Най-често срещаната находка в изпитванията при многократно приложение се състои в увеличена първична спонгиоза в метафизите на дългите кости при подрастващи животни при почти всички дози, данни които отразяват антирезорбтивната фармакологична активност на основното вещество.

Репродуктивна токсичност

Изпитвания за тератогенност са проведени при два животински вида, и в двата случая при подкожно приложение. Тератогенност се наблюдава при плъхове при дози $\geq 0,2$ mg/kg и се изявява с външни, висцерални и скелетни малформации. Дистокия се наблюдава при най-ниската доза, тествана при плъхове (0,01 mg/kg телесно тегло). При зайци не се наблюдават тератогенни или ембрионални/фетални ефекти, макар че токсичност за майката е наблюдавана при 0,1 mg/kg в резултат на понижени нива на калций.

Мутагенност и карциногенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се допуска да влиза в контакт с каквито и да било калций-съдържащи разтвори. Aclasta не трябва да се смесва или да се прилага интравенозно с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворена бутилка: 3 години

След отваряне: 24 часа при 2°C - 8°C

От микробиологична гледна точка, препаратът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение до употребата и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обичайно не трябва да е за повече от 24 часа и при 2°C - 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

100 ml разтвор в прозрачна пластмасова (циклоолефинов полимер) бутилка, затворена с покрита с флуорополимер запушалка от бромобутилова гума и алуминий/полипропиленова капачка с отчупваща се част.

Aclasta се доставя в опаковки, съдържащи една бутилка в единична опаковка или групови опаковки, съдържащи по пет опаковки, всяка с по една бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

Трябва да се използва само бистър разтвор без свободни частици или промяна в цвета.

При съхранение в хладилник, оставете охладения разтвор да достигне стайна температура преди да бъде приложен. По време на приготвяне на разтвора трябва да се спазва асептична техника.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/308/001
EU/1/05/308/002

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

Дата на първо разрешаване: 15 април 2005 г.
Дата на последно подновяване: 19 януари 2015 г.

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. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

LEK Pharmaceuticals d.d.,
Verovškova ulica 57,
1526 Ljubljana,
Словения

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (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 във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да 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 свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че обучителната програма, въведена във връзка с одобрения показание за лечение на остеопороза при жени след менопауза и при мъже с повишен риск от фрактури, включително тези, претърпели наскоро фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма и лечение на остеопороза, свързана с продължителна системна

глюкокортикоидна терапия при жени след менопауза и мъже с повишен риск от фрактури, е обновена. Пакета за информация на пациента, трябва да включва следните документи:

- Листовка за пациента
- Напомняща карта на пациента за остеонекроза на челюстта

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ (С BLUE BOX) ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Всяка бутилка от 100 ml съдържа 5 mg золедренова киселина (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, натриев цитрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 бутилка от 100 ml

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

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

**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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне: 24 часа при 2°C - 8°C.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/308/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

1 бутилка съдържа 5 mg золедренова киселина (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, натриев цитрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

100 ml

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

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне: 24 часа при 2°C - 8°C

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/308/001

Единична опаковка

EU/1/05/308/002

Групова опаковка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

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 МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА МЕЖДИННА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Всяка бутилка от 100 ml съдържа 5 mg золедренова киселина (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, натриев цитрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 бутилка от 100 ml
Част от групово опаковка. Да не се продава отделно.

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

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

**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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне: 24 часа при 2°C - 8°C.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/308/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор
золедренова киселина

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

Всяка бутилка от 100 ml съдържа 5 mg золедренова киселина (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, натриев цитрат и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

Групова опаковка: 5 бутилки, всяка от по 100 ml

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

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне: 24 часа при 2°C - 8°C.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/308/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор золедронова киселина (Zoledronic acid)

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Aclasta и за какво се използва

Aclasta съдържа активното вещество золедронова киселина. Принадлежи към група лекарства, наречени бифосфонати и се използва за лечение на жени след менопауза и възрастни мъже с остеопороза или на остеопороза, причинена от лечение с кортикостероиди, използвани за лечение на възпаление, както и за лечение на болест на Paget при възрастни.

Остеопороза

Остеопорозата е заболяване, което включва изтъняване и намаляване здравината на костите и се среща често при жени след менопаузата, но може да се развие и при мъже. По време на менопаузата яйчниците престават да произвеждат женския хормон естроген, който помага на костите да бъдат здрави. След менопаузата настъпва загуба на костно вещество, костите губят от здравината си и се чупят по-лесно. Остеопороза може да възникне също така при мъже и жени вследствие на продължителната употреба на кортикостероиди, които могат да засегнат здравината на костите. Много от пациентите с остеопороза нямат симптоми, но въпреки това, те все пак са изложени на риск от счупване на костите, тъй като остеопорозата е отслабила тяхната здравина. Намаляването на нивата на половите хормони в кръвта, предимно естрогени, получени вследствие на преобразуване на андрогени, има значение за по-постепенната загуба на костна плътност, която се наблюдава при мъжете. Както при мъжете, така и при жените Aclasta усилва здравината на костите и по-този начин намалява вероятността от счупване. Aclasta се използва също така при пациенти, които наскоро са имали счупване на шийката на бедрената кост вследствие на минимална травма, като например падане, и следователно са изложени на риск и от по-нататъшни костни счупвания.

Болест на Paget

Нормален процес е старата кост да се отстранява и да се замества от ново костно вещество. Този процес се нарича ремоделиране. При болестта на Paget, костното ремоделиране е твърде бързо и новото костно вещество е неправилно подредено и по-слабо от нормалното. Ако болестта не се лекува, костите могат да станат деформирани и болезнени и да се чупят. Aclasta функционира чрез възвръщане на нормалния процес на костно ремоделиране, като осигурява формиране на нормално костно вещество и по този начин възстановява здравината на костта.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложена Aclasta

Спазвайте внимателно всички указания на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложена Aclasta.

Не трябва да Ви бъде прилагана Aclasta

- ако сте алергични към золедренова киселина, други бифосфонати или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате хипокалциемия (това означава, че нивата на калций във Вашата кръв са прекалено ниски).
- ако имате тежки бъбречни проблеми.
- ако сте бременна.
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложена Aclasta:

- ако сте провеждали лечение с лекарство, съдържащо золедренова киселина, която е активното вещество и на Aclasta (золедреновата киселина се използва при възрастни пациенти, с определени видове рак, за предотвратяване на костни усложнения или за намаляване на количеството на калция).
- ако имате проблем с бъбреците или сте имали такъв.
- ако не можете да приемате ежедневните калциеви добавки.
- ако по хирургичен път са отстранени някои или всички паращитовидни жлези от шията Ви.
- ако са премахнати части от червата Ви.

Има съобщения за възникване на нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (увреждане на костта на челюстта) по време на постмаркетинговия период при пациенти, получаващи Aclasta (золедренова киселина) за лечение на остеопороза. ОНЧ може да настъпи и след спиране на лечението.

Важно е да се опитате да предотвратите развитието на ОНЧ, тъй като състоянието е болезнено и може да бъде трудно за лечение. За да се намали риска от развитие на остеонекроза на челюстта, има няколко предпазни мерки, които трябва да предприемете.

Преди да Ви бъде приложена Aclasta, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако

- имате някакви проблеми с устата или зъбите, като лошо състояние на зъбите, заболяване на венците или планирана зъбна екстракция;
- не получавате редовни стоматологични грижи или от дълго време не сте били на стоматологичен преглед;
- ако сте пушач (тъй като това може да повиши риска от проблеми със зъбите);
- ако преди това сте били лекувани с бифосфонати (използват се за лечение или предотвратяване на заболявания на костите);
- приемате лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон);
- имате рак.

Вашият лекар може да поиска да отидете на стоматологичен преглед преди да започнете лечението с Aclasta.

Докато провеждате лечение с Aclasta, трябва да поддържате добра устна хигиена (включително редовно миене на зъбите) и редовно да проверявате състоянието на зъбите си. Ако носите протеза, трябва да се уверите, че приляга добре. Ако провеждате стоматологично лечение или Ви предстои хирургична интервенция (напр. екстракция на зъб), информирайте Вашия лекар, ако провеждате стоматологично лечение и информирайте Вашия стоматолог, ако провеждате лечение с Aclasta. Свържете се незабавно с Вашия лекар или стоматолог, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като клатещи се зъби, болка или подуване, или нездравяващи разязвявания или наличие на секречия, тъй като това могат да бъдат признаци на остеонекроза

на челюстта.

Проследяване

Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания, за да провери Вашата бъбречна функция (нивото на креатинина), преди прилагането на всяка доза Aclasta. Важно е да изпиете поне 2 чаши течност (като например вода), в рамките на няколко часа преди да Ви бъде приложена Aclasta, съгласно указанията на Вашия медицински специалист.

Деца и юноши

Aclasta не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години.

Други лекарства и Aclasta

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Важно за Вашия лекар е да бъде уведомен за всички лекарства, които приемате, особено ако приемате лекарства, за които е известно, че могат да увредят бъбреците Ви (напр. аминокликозиди) или диуретици (обезводняващи таблетки), които могат да причинят дехидратация.

Бременност и кърмене

Не трябва да Ви бъде прилагана Aclasta, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате замаяни, докато Ви се прилага Aclasta, не шофирайте и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

Aclasta съдържа натрий

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

3. Как се прилага Aclasta

Спазвайте внимателно указанията на Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Остеопороза

Обичайната доза е 5 mg, приложени от Вашия лекар или медицинска сестра като инфузия във вената веднъж годишно. Инфузията ще отнеме поне 15 минути.

В случай, че наскоро сте претърпели счупване на бедрената кост се препоръчва прилагането на Aclasta да стане две или повече седмици след остеосинтезата.

Важно е да приемате добавки с калций и витамин D (например таблетки), както е назначено от Вашия лекар.

При лечение на остеопороза Aclasta действа в продължение на една година. Вашият лекар ще Ви уведоми, кога да дойдете отново, за да Ви се направи следващата доза.

Болест на Paget

При лечение на болест на Paget, Aclasta трябва да бъде предписвана само от лекари с опит в лечението на болестта на Paget.

Обичайната доза е 5 mg, приложена от Вашия лекар или медицинска сестра като една първоначална инфузия във вената. Инфузията продължава поне 15 минути. Aclasta може да действа за период по-дълъг от една година и Вашият лекар ще Ви уведоми, ако имате нужда от провеждане на ново лечение.

Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате добавки с калций и витамин D (например таблетки) за срок от поне десет дни, след като Ви е била приложена Aclasta. Важно е внимателно да спазвате този съвет така, че нивата на калций в кръвта Ви да не станат прекалено ниски в периода след инфузията. Вашият лекар ще Ви информира по отношение на симптомите свързани с хипокалциемия.

Aclasta с храна и напитки

Уверете се, че сте изпили достатъчно течности (поне една или две чаши) преди и след лечението с Aclasta, както Ви е предписал Вашият лекар. Това ще помогне да се предпазите от дехидратация. Може да се храните нормално в деня, в който е проведено лечението с Aclasta. Това е особено важно за пациентите, които приемат диуретици (“обезводняващи таблетки”) и при пациентите в старческа възраст (на възраст 65 години и повече).

Ако сте пропуснали една доза Aclasta

Свържете се с Вашия лекар или болница колкото е възможно по-скоро и си запишете нов час за посещение.

Преди да се преустанови лечението с Aclasta

Ако обмисляте да преустановите лечението с Aclasta, моля спазете следващия записан час и обсъдете решението си с Вашия лекар. Вашият лекар ще Ви посъветва и ще реши колко дълго трябва да бъдете лекувани с Aclasta.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции, свързани с първото приложение, са много чести (възникват при повече от 30% от пациентите), но са по-редки след последващите вливания. По-голяма част от нежеланите реакции, като висока температура и студени тръпки, болка в мускулите или костите и главоболие, настъпват в първите три дни след приложението на Aclasta. Симптомите обикновено са леки до умерени и отминават в рамките на три дни. Вашият лекар може да препоръча слабо обезболяващо средство, като ибупрофен или парацетамол, за да може тези нежелани реакции да се ограничат. Вероятността да имате тези нежелани реакции намалява с последващите дози Aclasta.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Неправилен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене) се съобщава при пациенти, приемащи Aclasta за лечение на остеопороза след менопауза. Понастоящем не е ясно дали Aclasta причинява такива нарушения на сърдечния ритъм, но Ви трябва да информирате Вашия лекар, ако имате подобни симптоми, след като Ви е била приложена Aclasta.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Оток, зачервяване, болка и сърбеж в окото или повишена чувствителност на окото към светлина.

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

Говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или ушна инфекция. Това

може да са признаци за увреждане на костта в ухото.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Болка в областта на устата и/или челюстта, отичане или неоздравяващи разязвявания в областта на устата или челюстта, секреция, изтръпване или усещане за тежест в челюстта или разклащане на зъб; това може да са признаци на костно увреждане на челюстта (остеонекроза). Информирайте незабавно Вашия лекар или зъболекар, ако получите подобни симптоми, докато провеждате лечение с Aclasta или след спиране на лечението.

Могат да възникнат бъбречни нарушения (напр. намалено отделяне на урина). Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания, за да проверява бъбречната Ви функция всеки път преди прилагането на всяка доза Aclasta. Важно е да изпивате поне 2 чаши течност (като например вода), в рамките на няколко часа преди да Ви бъде приложена Aclasta, съгласно указанията на Вашия медицински специалист.

Ако получите някоя от описаните по-горе нежелани реакции, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Aclasta може да предизвика и други нежелани реакции

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

Треска

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Главоболие, замаяност, гадене, повръщане, диария, мускулни болки, болки в костите и/или ставите, болки в гърба, ръцете или краката, грипopodobни симптоми (напр. умора, студени тръпки, ставни и мускулни болки), студени тръпки, чувство на умора и загуба на интерес, слабост, болка, общо неразположение, оток и/или болка на мястото на инфузията.

При пациенти с болест на Paget се съобщават симптоми, дължащи се на ниски нива на калций в кръвта, като мускулни спазми и изтръпване или мравучкане, особено в областта около устата.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Грип, инфекции на горните дихателни пътища, намаляване на броя на червените кръвни клетки, загуба на апетит, безсъние, сънливост, която може да включва понижено внимание и понижена степен на съзнание, усещане за мравучкане или изтръпване, прекомерна умора, тремор, временна загуба на съзнание, инфекция на окото или дразнене или възпаление с болка и зачервяване, усещане за виене на свят, повишаване на кръвното налягане, зачервяване, кашлица, задух, разстроен стомах, коремна болка, запек, сухота в устата, киселини, кожен обрив, прекомерно потене, сърбеж, зачервяване на кожата, болки във врата, скованост в мускулите, костите и/или ставите, подуване на ставите, мускулни спазми, болки в рамената, болки в гръдните мускули и гръдния кош, възпаление на ставите, мускулна слабост, отклонения в резултатите при изследвания за оценка на бъбречна функция, уриниране по-често от обичайното, оток на ръцете, глезените и краката, жажда, зъбобол, нарушения на вкуса.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

Рядко може да възникне нетипична фрактура на бедрената кост, особено при пациенти на продължително лечение. Свържете се с Вашия лекар, ако почувствате болка, слабост или дискомфорт в бедрото, таза или слабините, тъй като това може да бъде ранен признак на евентуална фрактура на бедрената кост. Ниски нива на фосфати в кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

Тежки алергични реакции, включващи замаяност и затруднено дишане, оток предимно в областта на лицето и гърлото, понижено кръвно налягане, дехидратация вследствие на реакции на острата фаза (възникнали след прилагане на инфузията реакции като температура, повръщане или диария).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или

медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aclasta

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра знаят как да съхраняват Aclasta правилно.

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след “Годен до:”.
- Неотворената бутилка не изисква специални условия на съхранение.
- След отваряне на бутилката, лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно, за да се избегне микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение в периода на използване и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да бъдат повече от 24 часа и при 2°C - 8°C. Оставете охладения разтвор да достигне стайна температура, преди да бъде приложен.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aclasta

- Активно вещество: золедронова киселина. Всяка бутилка със 100 ml разтвор съдържа 5 mg золедронова киселина (като монохидрат).
Един милилитър разтвор съдържа 0,05 mg золедронова киселина (като монохидрат).
- Други съставки: манитол, натриев цитрат и вода за инжекции.

Как изглежда Aclasta и какво съдържа опаковката

Aclasta е бистър и безцветен разтвор. Предлага се в пластмасови бутилки от 100 ml като готов за употреба инфузионен разтвор. Доставя се в опаковки, съдържащи една бутилка като единична опаковка или в групови опаковки, съдържащи пет опаковки, всяка с по една бутилка. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Словения

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

LEK Pharmaceuticals d.d.,
Verovškova ulica 57,
1526 Ljubljana,
Словения

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния

представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: + 33 1 49 64 48 00

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
(Slovenia)
Tel: 35699644126

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 211 964 000

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd., Bantry, Co. Cork, Ireland. P75 V009
Tel: + 353 27 50077
e-mail: patient.safety.ireland@sandoz.net

Ísland

Sandoz A/S
Sími: +45 63 95 10 00

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 812 806 96

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Sverige

Sandoz A/S
Tel: +45 63 95 10 00

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>

ИНФОРМАЦИЯ ЗА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти (вж. точка 3):

Как да пригответе и приложите Aclasta

- Aclasta 5 mg инфузионен разтвор е готов за директна употреба.

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. Aclasta не трябва да се смесва или прилага интравенозно с други лекарствени продукти и трябва да се прилага през отделна обезвъздушена инфузионна линия при постоянна скорост на инфузията. Продължителността на инфузията не трябва да бъде по-малка от 15 минути. Не трябва да се допуска Aclasta да попада в контакт с калций-съдържащи разтвори. При съхранение в хладилник, оставете охладения разтвор да достигне стайна температура преди да бъде приложен. По време на приготвяне на разтвора трябва да се спазва техника на асептика. Инфузията трябва да се извършва в съответствие със стандартната медицинска практика.

Как да съхранявате Aclasta

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след "Годен до:".
- Неотворената бутилка не изисква специални условия за съхранение.

След отваряне на бутилката, лекарственият продукт трябва да бъде използван незабавно, за да се избегне микробно замърсяване. Ако не се използва незабавно, времето на 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.