

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 от разтвора съдържа 5 mg золедронова киселина. (*zoledronic acid*) (като монохидрат).

Всеки ml от разтвора съдържа 0,05 mg анхидрид на золедроновата киселина, съответстващ на 0,0533 mg монохидрат на золедроновата киселина.

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 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 мъже

с повишен риск от фрактури.

Лечение на болест на Paget при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната 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 на Aclasta да бъде две или повече седмици след остеосинтезата (вж. точка 5.1).

При лечение на болест на Paget, Aclasta трябва да бъде предписвана само от лекари с опит в лечението на болестта на Paget. Препоръчаната доза е еднократна интравенозна инфузия на 5 mg Aclasta.

Повторно лечение на болест на Paget: няма специфични данни за провеждането на повторно лечение. След еднократно лечение с Aclasta на болестта на Paget, при отговорилите пациенти

се наблюдава удължен период на ремисия. Независимо от това, клиничната практика показва, че при пациенти с рецидив на заболяването, основаващ се на повишаване на серумната алкална фосфатаза, при пациенти, неуспели да постигнат нормализиране на стойностите на серумната алкална фосфатаза или при симптоматични пациенти може да се има предвид повторно лечение с Aclasta (вж. точка 5.1).

Преди приложението на Aclasta пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани. Това е от особено значение при пациентите в старческа възраст и при такива, които получават диуретична терапия.

Препоръчва се да има достатъчен прием на калций и витамин Д при прилагане на Aclasta. 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 4.4).

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 Д преди прилагане на първата инфузия Aclasta.

Честотата на симптомите след дозиране, настъпващи през първите три дни след прилагането на Aclasta, може да се намали чрез прием на парацетамол или ибупрофен, непосредствено след приложението на Aclasta.

Пациенти с бъбречни увреждания

Aclasta не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс < 35 ml/min (вж. точка 4.4).

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

Пациенти с чернодробни увреждания

Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст (\geq 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 Aclasta при деца и юноши под 18 години не са установени.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Aclasta (5 mg в 100 ml разтвор, готов за инфузиране) се прилага през инфузионна линия с вентил и с постоянна скорост на инфузията. Времетраенето на инфузията не трябва да бъде по-кратко от 15 минути. За информация, свързана с инфузията на Aclasta, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към бифосфонати или към някое от помощните вещества.
- Пациенти с хипокалциемия (вж. точка 4.4).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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 напреднала възраст, съпътстващ прием на нефротоксични лекарствени продукти, съпътстваща диуретична терапия (вж. точка 4.5) или дехидратация, възникнала след прилагането на Aclasta. 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 за бъбреците, трябва да се имат предвид следните предпазни мерки:

- Креатининовият клирънс трябва да се определя преди всяко приложение на Aclasta.
- Aclasta не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс < 35 ml/min (вж. точка 5.2).
- 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 временно 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.
- Еднократната доза на Aclasta не трябва да превишава 5 mg и продължителността на инфузията трябва да бъде поне 15 минути (вж. точка 4.2).

Преди започване на терапията с Aclasta, предшестваща хипокалциемия трябва да се лекува с достатъчен прием на калций и витамин Д (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 инфузията на Aclasta (вж. точка 4.8).

При прилагане на Aclasta се препоръчва да има достатъчен прием на калций и витамин Д. 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 Aclasta, има редки съобщения за тежка и понякога инвалидизираща болка в костите, ставите и/или мускулите (вж. точка 4.8).

Aclasta съдържа същото активно вещество като Zometa (золедронова киселина), използвана в онкологията и пациент, лекуван със Zometa, не трябва да бъде лекуван с Aclasta.

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

За остеоонекроза на челюстта се съобщава главно при пациенти с карцином, получаващи лечение, което включва бифосфонати, включително золедронова киселина. Много от тези пациенти са получавали също химиотерапия и кортикостероиди. По-голяма част от съобщените случаи са свързани със стоматологични процедури, напр. екстракции. Много от пациентите са имали белези на локална инфекция, в това число и остеомиелит. Преди започване на лечение с бифосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. карцином, химиотерапия, кортикостероиди, лоша хигиена на устната кухина), трябва да се обмисли провеждането на стоматологичен преглед с извършване на профилактични стоматологични процедури. По време на лечението, тези пациенти при възможност, трябва да

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

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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са извършвани проучвания на взаимодействията с други лекарствени продукти. Золедроновата киселина не се метаболизира системно и при хора не повлиява цитохром P450 ензимите *in vitro* (вж. точка 5.2). Золедроновата 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 лекарства, свързани във висока степен с плазмените протеини.

Золедроновата киселина се елиминира чрез бъбречна екскреция. Необходима е предпазливост, при едновременното приложение на Aclasta 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 през бъбреците.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на золедроновата киселина при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни със золедронова киселина показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Не е известно дали золедроновата киселина се екскретира в човешката кърма. Aclasta е противопоказана по време на бременност и при кърмещи жени (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал

Aclasta не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Фертилитет

Золедроновата киселина е оценявана при плъхове за потенциални нежелани ефекти върху фертилитета на родителската и F1 генерацията. Резултатът е бил агравирани на фармакологичните ефекти, свързано вероятно с инхибиране на усвояването на калциевите съединения в костите, което е довело до перипартална хипокалциемия, ефект на класа на бифосфонатите, дистокия и ранно прекратяване на проучването. Получените резултати изключват възможността за установяване на крайния ефект на 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, въпреки че по отношение на този ефект не са провеждани проучвания с Aclasta.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общият дял пациенти, които са имали нежелани реакции след прилагане на дозата са 44,7%, 16,7% и 10,2% - съответно след първото, второто и третото вливане. Честотата на отделните нежелани реакции след първото вливане е: треска (17,1%), миалгия (7,8%), грипо-подобни симптоми (6,7%), артралгия (4,8%) и главоболие (5,1%). Честотата на реакциите отчетливо намалява с всяка следваща ежегодна доза Aclasta. Повечето от реакциите възникват в рамките на първите три дни след прилагането на Aclasta. Повечето от реакциите са леки до умерени и отзвучават в рамките на три дни след настъпване на събитието. В проучване с по-малък брой участници, при които е била направена описаната по-долу профилактика, процентът на пациентите, които са имали нежелани реакции след прилагане на дозата е бил по-нисък (19,5%, 10,4% и 10,7% съответно след първата, втората и третата инфузия).

Честотата на нежеланите реакции, настъпващи през първите три дни след прилагането на Aclasta, може да се намали, ако е необходимо, чрез прилагане на парацетамол или ибупрофен непосредствено след приложението на Aclasta (вж. точка 4.2).

В изпитването HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (вж. точка 5.1), общата поява на предсърдно мъждене е 2,5% (96 от общо 3 862) и 1,9% (75 от общо 3 852) при пациентите получаващи съответно Aclasta и плацебо. Степента на сериозни нежелани реакции свързани с предсърдно мъждене е по-висока при пациентите, приемащи Aclasta (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 е неизвестен. В изпитванията за остеопороза (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [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.

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени съгласно MedDRA – по системо-органни 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

Нарушения на имунната система	С неизвестна честота**	Реакции на свръхчувствителност включващи редки случаи на бронхообструкция, уртикария и ангиоедем, и много редки случаи на анафилактични реакции/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести Нечести	Хипокалциемия* Анорексия, понижен апетит
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Чести Нечести	Главоболие, замаяност Летаргия, парестезия, сънливост, тремор, синкоп, дисгеузия
Нарушения на очите	Чести Нечести Редки С неизвестна честота**	Очна хиперемия Конюнктивит, болка в окоето Увеит, еписклерит, ирит Склерит и възпаление на орбитата
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Сърдечни нарушения	Чести Нечести	Предсърдно мъждене Сърцебиене
Съдови нарушения	Нечести С неизвестна честота**	Хипертония, зачервяване Хипотония (при някои пациенти са налице подлежащи рискови фактори)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Кашлица, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Чести Нечести	Гадене, повръщане, диария Диспепсия, болка в горната част на корема, болка в корема, гастроэзофагеална рефлуксна болест, запек, сухота в устата, езофагит, зъбобол, гастрит [#]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив, хиперхидроза, сърбеж, еритем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести Нечести Редки С неизвестна честота**	Миалгия, артралгия, болка в костите, болка в гърба, болка в крайниците Болки във врата, мускулно-скелетна скованост, подуване на ставите, мускулни спазми, болка в раменете, 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 челюстта (вж. точки 4.4 и 4.8 "Ефекти на лекарствения клас")
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести С неизвестна честота**	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 напреднала 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	Много чести	Висока температура

мястото на приложение	<i>Чести</i>	Грипоподобни симптоми, втрисане, умора, астения, болка, прималвяване, реакции на мястото на инфузията
	<i>Нечести</i>	Периферни отоци, жажда, острофазова реакция, гръдна болка, която не е свързана със сърцето
	<i>С неизвестна честота**</i>	Дехидратация, вследствие на възникнали след прилагане на инфузията реакции като температура, 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.

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 золедроновата киселина, особено при пациенти с предшества бъбречна дисфункция или с допълнителни рискови фактори (напр. напреднала 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 Д 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 Д не са били рутинно измервани, но болшинството от пациентите са получили натоварваща доза витамин Д 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 золедренова киселина.

Остеонекроза на челюстта

Нечесто се съобщава за остеонекроза на челюстта (ОНЧ), основно при пациенти с карцином, лекувани с бифосфонати, включително золедренова киселина. Много от пациентите са имали белези на локална инфекция, в това число остеомиелит, и по-голяма част от съобщенията се отнасят за пациенти с карцином след зъбни екстракции или други стоматологични хирургични процедури. При остеонекроза на челюстта има множество добре документирани рискови фактори, включващи диагностициран карцином, съпътстващо лечение (напр. химиотерапия, радиотерапия, кортикостероиди) и придружаващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция, наличие на стоматологично заболяване). Въпреки, че не е установена причинно-следствена връзка е разумно да се избягват стоматологични хирургични интервенции, тъй като може да се удължи периодът на възстановяване (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. И в двата случая симптомите са отзвучали.

4.9 Предозиране

Клиничният опит с остро предозиране е ограничен. Пациенти, които са получили дози по-високи от препоръчаните трябва внимателно да бъдат проследявани. В случай на предозиране, водещ до клинично значима хипокалциемия, обратно развитие може да се постигне с добавъчен орален 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

Золедреновата 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 золедреновата киселина в остеокластите е ензимът фарнезил-пирофосфат синтаза. Дългата продължителност на действие на золедреновата 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 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(и); или Т-скор за КМП на шийката на бедрената кост $\leq -2,5$ с или без доказателства за съществуваща(и) вертебрална(и) фрактура(и). 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 Д, 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, с изключение на една, 82 биопсии, взети от пациенти на лечение с Aclasta. Микрокомпютърния томографски (μCT) 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 (КАФ), 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 КАФ 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. В-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 проучване на 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 при 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 проучвания медикамент. Приблизително 42% от пациентите имат Т-скор за КМП на шийката на бедрената кост под -2,5 и приблизително 45% от пациентите имат Т-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 Д не са измервани рутинно, но болшинството от пациентите са получили натоварваща доза витамин Д (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 Д. 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)	Плацебо (N=1,062)	Абсолютно понижаване на	Понижаване на относителния
----------	----------------------	----------------------	----------------------------	-------------------------------

	честота на събитието (%)	честота на събитието (%)	честотата на фрактури % (ДИ)	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 проучването 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 пациента) в групата на лечение с Aclasta спрямо 13% (141 пациента) 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 проучването 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 проучването 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 проучването HORIZON-PFT клинични ефекти при жени след менопауза. Проучването 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 проучване при мъже (проучването 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, 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 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%; $p < 0,001$). Проучването не успява да покаже редукция 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 проучван 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 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, Aclasta 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 изходните се наблюдава след 6 месеца за Aclasta и ризедронат.

Пациентите, класифицирани като отговорили на лечението в края на 6 месечното основно проучване, са избрани за включване в разширен период на проследяване. От 143 пациенти лекувани с Aclasta и 107 пациенти лекувани с ризедронат, включени в разширеното проучване за наблюдение, след средна продължителност на наблюдението от 18 месеца спрямо дозирането, 141 от пациентите лекувани с Aclasta поддържат техния терапевтичен отговор в сравнение със 71 от пациентите лекувани с ризедронат. Това съответства на 96% понижение на риска от релапс при пациентите, лекувани с Aclasta спрямо пациентите, лекувани с ризедронат.

Шест месеца след лечение с 5 mg золедронова 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.

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 пациента представят следните фармакокинетични данни, за които е установено, че са дозо-независими.

След започване на инфузията на золедронова киселина, плазмените нива на активната субстанция се покачват бързо, достигайки своя пик в края на инфузионния период, последвано от бърз спад до $< 10\%$ от пика след 4 часа и $< 1\%$ от пика след 24 часа, с последващ продължителен период на много ниски концентрации, непревишаващи 0,1% от пиковите нива.

Интравенозно приложената золедронова киселина се елиминира посредством трифазен процес: бързо бифазно изчезване от системната циркулация, с полуживот $t_{1/2\alpha}$ 0,24 и $t_{1/2\beta}$ 1,87 часа, последвано от дълга фаза на елиминиране с терминален елиминационен полуживот $t_{1/2\gamma}$ 146 часа. Не 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 бъбрека. 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 за много дълго време. От костната тъкан золедроновата киселина се отделя много бавно обратно в системното кръвообращение и се елиминира чрез бъбрека. 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. Вариациите на плазменния клирънс на золедроновата киселина в рамките на отделното лице и между отделните лица 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 зоната под кривата на плазмената концентрация спрямо времето.

Не са извършвани проучвания на 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 въздействащ 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 лекарства са малко вероятни.

Специфични групи пациенти (вж. точка 4.2)

Бъбречния клирънс на золедроновата киселина корелира с креатининовия клирънс, бъбречния клирънс представящ $75 \pm 33\%$ от креатининовия клирънс, който е средно 84 ± 29 ml/min (от 22 до 143 ml/min) при проучваните 64 пациенти. Наблюдаваните малки покачвания на $AUC_{(0-24hr)}$, от около 30% до 40% при лека до умерено-тежка бъбречна недостатъчност, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция и липсата на кумулация 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 кратининов клирънс до 35 ml/min. Тъй като са достъпни ограничени данни при тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), не е възможно да се дадат препоръки за дозиране в тази група.

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. При проучвания с инфузия на единична доза при кучета, 1,0 mg/kg (6 пъти над препоръчаната 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

Дългосрочни, повтарящи се приложения като кумулативни експозиции достатъчно превишаващи максимално допустимите експозиции при хора, водят до токсикологични 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 проучванията с повтарящи се дози се състои в завишена първична спонгиоза в метафизите на дългите кости при растящи животни при почти всички дози, данни които отразяват антирезорбтивната фармакологична активност на основното вещество.

Репродуктивна токсичност

Тератологични проучвания са проведени при два вида, и двете при подкожно приложение. Тератогенност се наблюдава при плъхове в дози $\geq 0,2$ mg/kg и се извява 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 ембрио/фетални ефекти, макар че токсичност за майката е отбелязана при 0,1 mg/kg в резултат на понижени нива на калций.

Мутагенност и карциногенен потенциал

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
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 за съхранение. За условията на съхранение на лекарствения продукт след отваряне на бутилката, моля вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

100 ml разтвор в прозрачна пластмасова (циклоолефинов полимер) бутилка затворена с покритата с флуоро-полимер запушалка от бромобутилова гума и алуминий/полипропиленова капачка с подобен на тапа компонент.

Aclasta се доставя в опаковки, съдържащи една бутилка в единична опаковка или големи опаковки, съдържащи по 5 опаковки, всяка с по 1 бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното Кралство

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
Дата на последно подновяване: 15 април 2010

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. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще осигури достигането на въведената във връзка с одобреното показание за лечение на остеопороза при жени след менопауза и мъже с повишен риск от фрактури, включително тези, претърпели наскоро фрактура на бедрената кост, причинена от минимална травма, обучителна програма до лекарите, които се очаква да предписват Aclasta и по отношение на новите показания: лечение на остеопороза, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия при жени след менопауза и мъже с повишен риск от фрактури. Обучителната програма съдържа следното:

- Материал за обучение на лекаря
- Пакет за информация на пациента

Материалът за обучение на лекаря трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Кратка характеристика на продукта
- Напомняща карта със следната основна информация:
 - Необходимост от измерване на серумния креатинин преди лечение с Aclasta
 - Препоръки да не се използва Aclasta при пациенти с креатининов клирънс < 35 ml/min
 - Противопоказание при бременни и кърмещи жени поради потенциал за тератогенност
 - Необходимост от адекватно хидратиране на пациента
 - Необходимост, вливането на Aclasta да става бавно, за не по-малко от 15 минути
 - Приложение веднъж годишно
 - Препоръчва се адекватен прием на калций и витамин Д във връзка с употребата на Aclasta
 - Необходимост от подходяща физическа активност, забрана за тютюнопушене и здравословна диета
- Пакет за информация на пациента

Трябва да се предостави пакет за информация на пациента, който да съдържа следните ключови елементи:

- Листовка за пациента
- Противопоказание при бременни и кърмещи жени
- Необходимост от достатъчна добавка на калций и витамин Д, подходяща физическа активност, забрана за тютюнопушене и здравословна диета
- Основни признаци и симптоми на сериозни нежелани реакции
- Кога да се търси помощ от медицински специалист

• ДРУГИ УСЛОВИЯ

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, която да функционира преди и докато продуктът е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извърши проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно версия 006 на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано със СМНР.

ПРУ трябва да представи актуализиран План за управление на риска, отразяващ "атипичните феморални фрактури на феморалната кост" като потенциален риск. Планът за управление на риска трябва да се подаде преди 6 октомври, 2011 г.

Съгласно Указание на СМНР относно Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата

Приложение III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ (С BLUE BOX) ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор
Золедронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка бутилка от 100 ml съдържа 5 mg золедронова 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 ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

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 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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/308/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор
Золедронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 бутилка съдържа 5 mg золедронова 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 - 100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/308/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ ЗА МЕЖДИННА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор
Золедронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка бутилка от 100 ml съдържа 5 mg золедронова 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, съдържаща 5 бутилки, всяка бутилка от по 100 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

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 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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/308/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА ЗА МЕЖДИННА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор
Золедронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 бутилка съдържа 5 mg золедронова 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 - 100 ml
Част от групово опаковка, съдържаща 5 бутилки, всяка бутилка от по 100 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/308/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА 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
Золедронова киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка бутилка от 100 ml съдържа 5 mg золедронова 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, съдържаща 5 бутилки, всяка от по 100 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

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 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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/308/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Aclasta 5 mg инфузионен разтвор Zoledronic acid (Золедронова киселина)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде приложено това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или Вашата медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

В тази листовка:

1. Какво представлява Aclasta и за какво се използва
2. Преди да Ви бъде приложена Aclasta
3. Как се прилага Aclasta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aclasta
6. 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 мъже с остеопороза или на остеопороза, причинена от лечение с кортикостероиди, както и за лечение на болест на Paget.

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. Намалението на нивата на циркулиращите полови хормони, предимно естрогени, получени вследствие преобразуване на андрогени, има значение за 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 могат да се счупват. 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. ПРЕДИ ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕНА ACLASTA

Спазвайте внимателно всички указания на лекаря преди да Ви бъде приложена Aclasta.

Не трябва да Ви бъде прилагана Aclasta

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към золедронова киселина, други бифосфонати или към някоя от останалите съставки на Aclasta
- ако имате хипокалциемия (това означава, че нивата на калций във Вашата кръв са прекалено ниски)
- ако сте бременна

- ако кърмите.

Обърнете специално внимание при употребата на Aclasta

Кажете на Вашия лекар преди да Ви бъде приложена Aclasta:

- ако сте провеждали лечение със Zometa, която съдържа същото активно вещество като Aclasta.
- ако имате проблеми с бъбреците или сте имали такива.
- 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.

Преди да Ви бъде приложена Aclasta информирайте Вашия лекар ако имате (или сте имали) болка, подуване или изтръпване на венците, челюстта или и двете, ако чувствате челюстта си натежала или сте изгубили зъб. Преди да проведете стоматологично лечение или стоматологична операция, информирайте Вашия зъболекар, че провеждате лечение с Aclasta.

Употреба при деца

Aclasta не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години. Приложението на Aclasta при деца и юноши не е проучвано.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива отпускани без рецепта.

Особено 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 на бъбреците Ви (напр. аминокликозиди) или диуретици (обезводняващи таблетки), които могат да причинят дехидратация..

Употреба на Aclasta с храни и напитки

Уверете се, че сте приели достатъчно течности (поне една или две чаши) преди и след лечението с Aclasta, както е наредено от Вашия лекар. Това ще помогне да се предотврати обезводняване. Можете да се храните по обичайния начин в деня на лечение с Aclasta. Това е от особена важност при пациенти, които приемат диуретици (обезводняващи таблетки) и при пациенти в старческа възраст.

Бременност и кърмене

Липсва достатъчно информация относно употребата на Aclasta при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивни токсикологични ефекти. Освен това липсва информация относно употребата на Aclasta при кърмачки. Не трябва да Ви бъде прилагана Aclasta, ако сте бременна или планирате бременност.

Не трябва да Ви бъде прилагана Aclasta, ако кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на което и да е 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.

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.

Преди всяко прилагане на Aclasta Вашият лекар трябва да Ви направи кръвни изследвания, за да провери функцията на бъбреците Ви (нивото на серумния креатинин). Важно е да изпиете поне една или две чаши течност (напр. вода) в рамките на няколко часа преди прилагането на Aclasta, съгласно инструкциите на 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 Д (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

Обичайната доза е 5 mg, приложена от Вашият лекар или медицинска сестра като еднократна 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 Д (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.

Ако е пропусната 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, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Aclasta може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. В повечето случаи не се налага специфично лечение.

Нежеланите реакции могат да се проявят с известна честота, която се определя както следва:

Много чести:	засягат повече от 1 потребител на 10
Чести:	засягат 1 до 10 потребители на 100
Нечести:	засягат 1 до 10 потребители на 1 000
Редки:	засягат 1 до 10 потребители на 10 000
Много редки:	засягат по-малко от 1 потребител на 10 000
С неизвестна честота:	от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

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.

Много чести нежелани реакции

Треска

Чести нежелани реакции

Главоболие, замаяност, гадене, повръщане, диария, мускулни болки, болки в костите и/или ставите, болки в гърба, ръцете или краката, грипозни симптоми (напр. умора, студени тръпки, ставни и мускулни болки), студени тръпки, чувство на умора и загуба на интерес,

слабост, болка, общо неразположение, кожни реакции като зачервяване, подуване и/или болка на мястото на инфузията.

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

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 Вие трябва да информирате Вашия лекар, ако имате подобни симптоми, след като Ви е била приложена Aclasta.

Нечести нежелани реакции

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, повишена чувствителност на очите към светлина, 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.

Допълнителни нежелани реакции, за които се съобщава (с неизвестна честота): тежки алергични реакции, включващи замаяност и затруднено дишане, оток предимно в областта на лицето и гърлото, понижено кръвно налягане, болка в областта на устата, зъбите и челюстта, отичане или разязвявания в устата, изтръпване или усещане за тежест в челюстта или разклащане на зъб, бъбречни нарушения (напр. намалено отделяне на урина), дехидратация вследствие на възникнали след прилагане на инфузията реакции като температура, повръщане или диария.

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.

Ако забележите някоя от тези нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

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 Aclasta 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. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Aclasta

- Активното вещество е: золедренова киселина. Всяка бутилка със 100 ml разтвор съдържа 5 mg безводна золедренова (като монохидрат).

- Един милилитър разтвор съдържа 0,05 mg золедренова киселина (като монохидрат).
- Другите съставки са: 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. Доставка се в опаковки, съдържащи една бутилка като единична опаковка или в групови опаковки, съдържащи 5 опаковки, всяка с по 1 бутилка. Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.

Сíми: +354 535 7000

Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Дата на последно одобрение на листовката

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 Aclasta след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката.
- Неотворената бутилка не изисква особени 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.

Приложение IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА
ПРОДУКТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Aclasta

Бисфосфонатите са лекарствени продукти, които се използват за лечение и предотвратяване на костни нарушения, включително хиперкалциемия, предотвратяване на костни проблеми при пациенти с рак, лечение на остеопороза и болест на Paget.

След преглед на Работната група по лекарствена безопасност (PhVWP) през 2008 г. е заключено, че в информацията за продукта за лекарствени продукти, съдържащи алендронова киселина, в Европа би трябвало да се добави предупреждение за атипични стрес фрактури на проксималната част на бедрената кост. Този проблем е разгледан отново от Работната група по лекарствена безопасност през април 2010 г., тъй като са съобщени случаи, свързани с други бисфосфонати, които подкрепят мнението, че атипичните стрес фрактури са ефект на бисфосфонатите.

Вследствие на дискусиите на Работната група по лекарствена безопасност и новите данни от публикуваната литература и докладите след пускане на пазара, които предполагат, че атипичните стрес фрактури може да са ефект на класа на бисфосфонатите, Европейската комисия започва процедура по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 за лекарствени продукти, съдържащи бисфосфонати, и отнася въпроса до CHMP, за да даде становището си за мерките, необходими за осигуряване на безопасна и ефективна употреба на тези лекарствени продукти и дали разрешенията за употреба трябва да се запазят, изменят, спрат временно или отменят.

CHMP преглежда наличните данни от неклинични и хистологични проучвания, съответните клинични изпитвания, епидемиологични проучвания, доклади след пускане на пазара и публикуваната литература.

Неклинични данни

Въпреки че предклиничните проучвания дават ограничена информация за риска от атипични фрактури при прием на бисфосфонати, някои от тях показват, че потискането на костната обмяна от бисфосфонати може да увеличи натрупването на микроувреждания и крайни продукти на напредналото гликиране, което да доведе до промени в биомеханичните характеристики на костта (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000,

O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Не всички предклинични проучвания обаче показват нежелани събития на алендроновата киселина върху костите (Burr et al²).

Определение за атипична фрактура на бедрената кост

Работната група на Американското дружество за костни и минерални изследвания (ASBMR) за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на фемура определя главни и второстепенни характеристики на атипичните фрактури на бедрената кост (Shane et al, 2010³) и препоръчва следното: за да може един случай да бъде приет за атипична фрактура на бедрената кост, трябва да са налице всички главни характеристики, докато второстепенните характеристики обикновено се описват в случаи на атипични фрактури на бедрената кост, но не са налични при всички пациенти.

Въз основа на малкия брой спонтанни доклади за сложни атипични фрактури на бедрената кост, свързани с бифосфонати, на публикуван доклад (Schneider, 2006⁴), както и на предварителни данни, представени на октомврийската среща на ASBMR (Nitcher et al, 2010⁵), за целите на тази оценка CNMP приема промяна в определението, съгласно която „несложни“ се определя като второстепенна вместо първостепенна характеристика на атипичните фрактури на бедрената кост.

Механизъм на атипичните фрактури

Механизмът (механизмите) на развитие на атипични фрактури при пациенти, приемащи бисфосфонати, не е известен. Въпреки това са постулирани някои възможни механизми за развитие на атипични фрактури във връзка с употребата на бисфосфонати. Основният постулиран механизъм е потискането на костния метаболизъм, което води индиректно до

¹ **Brennan O et al** The effects of estrogen deficiency and bisphosphonate treatment on tissue mineralisation and stiffness in an ovine model of osteoporosis (Ефектите на естрогенен дефицит и лечение с бисфосфонати върху тъканната минерализация и твърдост в модел на остеопороза при овце). J Biomech 2011; 44:386-90

Hofstaetter JG et al The effects of high-dose, long-term alendronate treatment on microarchitecture and bone mineral density of compact and trabecular bone in the proximal femur of adult male rabbits (Ефектите на продължително лечение с високи дози алендронат върху микроархитектурата и костната минерална плътност на компактната и трабекуларна костна тъкан в проксималната част на бедрената кост при възрастни мъжки зайци). Arch Orthop Trauma Surg 2010; 30: 937-944

Mashiba T et al Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib (Потиснат костен метаболизъм от бисфосфонати повишава натрупването на микроувреждания и намалява някои биомеханични характеристики в ребро на куче). J Bone Miner Res 2000; 15: 613-620

O'Neal JM et al One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation (Едногодишно лечение с алендронат намалява стресовото влияние върху микроструктурите, свързано с началото на трабекуларни микроувреждания). Bone 2010; 47: 241-247

Tang SY et al Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate (Промени в неензимното гликиране и връзката му с променените механични характеристики след едногодишно лечение с ризедронат или алендронат). Osteoporosis Int 2009; 20: 887-894

² **Burr DB et al** Effects of one to three years treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk (Ефекти от лечение с алендронат в продължение на една до три години върху механичните характеристики на тялото на бедрената кост в модел с куче: последствия за риск от субтрохантерни фрактури на бедрената кост). J Orthop Res 2009; 27: 1288-1292

³ **Shane E et al** Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research (Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на бедрената кост: Доклад на работна група на Американското дружество за костни и минерални изследвания). J Bone Miner Res 2010; 25: 2267-2294

⁴ **Schneider P.** Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate (Трябва ли лечението с бисфосфонати да се продължи за неопределено време? Необичайна фрактура в здрава жена на продължително лечение с алендронат). Geriatrics 2006; 61: 31-33

⁵ **Nitcher J et al** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series (Субтрохантерни стрес фрактури на бедрената кост при пациенти на хронично лечение с бисфосфонати: проучване случай-серия). J Bone Miner Res 25 (Suppl 1) 2010; Available at

<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Accessed 5 April 2011

стареене на костта и забавяне или предотвратяване на възстановяването на естествено развиващите се стрес фрактури, въпреки че доказателствата са неубедителни.

Епидемиологични проучвания

Някои епидемиологични проучвания допускат, че субтрохантерни фрактури и фрактури на тялото на бедрената кост са нормални остеопоротични фрактури (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), а други проучвания предполагат, че продължителната употреба на бисфосфонати може да повиши риска от субтрохантерни фрактури и фрактури на тялото на фемура (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang и Bhattacharyya, 2011¹⁰). Тези проучвания обаче не са конкретно свързани с атипични фрактури на бедрената кост, тъй като те не съдържат информация за радиографския характер на фрактурите.

Доказателствата от проучвания, предоставящи конкретна информация за идентифицирани с рентгенография атипични фрактури на бедрената кост, предполагат, че тези фрактури могат да имат причинно-следствена връзка с употребата на бисфосфонати. В проучвания случай-контрола е докладвана значителна връзка между атипичните фрактури на бедрената кост и употребата на бисфосфонати (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). Други проучвания с радиографски доказателства също докладват за повишение на честотата на атипичните фрактури на бедрената кост при пациенти, лекувани с бисфосфонати, в сравнение с нелекувани пациенти, като тази честота може да се засили в хода на лечението с бисфосфонати (Dell et al, 2010¹³, Schilcher et al, 2009¹⁴).

Доклади след пускане на пазара

Броят на докладите след пускане на пазара за възможни атипични фрактури на бедрената кост, за които се предполага, че са свързани с употребата на бисфосфонати, се е увеличил

⁶ **Abrahamsen B et al** Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study (Субтрохантерни и диафизни фрактури на бедрената кост при пациенти, лекувани с алендронат: национално кохортно проучване, базирано на регистрирани данни). J Bone Miner Res 2009; 24: 1095-1102

⁷ **Abrahamsen B et al** Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis (Кумулативна доза на алендронат и абсолютен риск от субтрохантерни и диафизни фрактури на бедрената кост при продължително лечение: национален кохортен анализ, базиран на регистрирани данни). J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:5258-5265

⁸ **Vestergaard P et al** Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene (Риск от фрактури на тялото на бедрената кост и субтрохантерни фрактури сред пациенти, приемащи бисфосфонати и ралоксифен). Osteoporosis Int 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y

⁹ **Park-Wyllie LY et al** Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women (Употреба на бисфосфонати и риск от субтрохантерни фрактури или фрактури на тялото на бедрената кост при жени в напреднала възраст). JAMA 2011; 305:783-789

¹⁰ **Wang Z и Bhattacharyya** Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007 (Тенденции в честотата на фрактури със субтрохантерна чупливост, и употреба на бисфосфонати сред възрастни в САЩ 1996–2007 г.). J Bone Miner Res 2011; DOI 10.1002/jbmr.233

¹¹ **Lenart BA et al** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study (Връзка на нискоенергийни фрактури на бедрената кост с продължителна употреба на бисфосфонати: проучване случай-контрола). Osteoporosis Int 2009; 20: 1353-1362

¹² **Isaacs JD et al** Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy (Инсуфициентни фрактури на бедрената кост, свързани с продължително лечение с бисфосфонати). Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 3384-3392

¹³ **Dell R et al** A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009 (Ретроспективен анализ на фрактурите на бедрената кост, наблюдавани в голяма здравноосигурителна организация в Калифорния от 2007 г. до 2009 г.). J Bone Miner Res 25 (Suppl 1) 2010; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Accessed 15 February 2011

¹⁴ **Schilcher J et al** Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates (Честота на стрес фрактури на тялото на бедрената кост при жени, лекувани с бисфосфонати). Acta Orthopaedica 2009; 80: 413-415

след прегледа на Работната група по лекарствена безопасност от 2008 г. Въпреки че най-голям брой възможни атипични фрактури на бедрената кост продължава да се докладва във връзка с употребата на алендронова киселина за лечение на остеопороза, има доклади след пускане на пазара и за други бисфосфонати за лечение на остеопороза (етидронова киселина, ибандронова киселина, ризедронова киселина и золедронат), а също за лечение на болест на Paget (золедронат) и за онкологични показания (ибандронова киселина, памидронова киселина и золедронат), което подсказва, че тези фрактури могат да са ефект на целия клас бисфосфонати. Липсата на доклади с участие на останалите бисфосфонати, клодронова киселина, неридронова киселина и тилудронова киселина може да има връзка с ниската употреба на тези лекарствени продукти, в сравнение с други бисфосфонати и липсата на връзка не може да бъде изключена.

На този етап има малко доказателства от литературата и спонтанни доклади в подкрепа на връзката между бисфосфонати и атипични фрактури на места, различни от бедрената кост. Липсата на доказателства може да е вследствие на липсата на разпознаване и докладване на атипични фрактури на места, различни от бедрената кост, при употреба на бисфосфонати или е възможно уникалните характеристики на бедрената кост, като основната кост, понасяща тежестта на тялото, да означава, че атипични фрактури могат да възникнат само там. Потенциалният риск от атипични фрактури на места, различни от бедрената кост, ще бъде подложен на преразглеждане.

Рискови фактори

Предложени са някои възможни рискови фактори за атипични фрактури на бедрената кост във връзка с употребата на бисфосфонати. Продължителната употреба на бисфосфонати се смята за основния рисков фактор за атипични фрактури на бедрената кост. От друга страна, не е известна оптималната продължителност на употребата на бисфосфонати за лечение на остеопороза. Понастоящем няма надеждни доказателства за ползата от прекъсване на лечението с бисфосфонати. Глюкокортикоиди и инхибитори на протонната помпа (PPI) са идентифицирани като възможни важни рискови фактори за атипични фрактури на бедрената кост. Едновременното лечение с други лекарства против костна резорбция, например хормон-заместваща терапия и ралоксифен, също е предложено като един от възможните рискови фактори. Освен остеопороза най-честите коморбидни състояния при пациенти с атипични фрактури на бедрената кост са хронична обструктивна белодробна болест или астма, ревматоиден артрит и диабет.

Цялостно заключение

Като взема предвид всички налични доказателства, CHMP заключава, че употребата на бисфосфонати може да бъде свързана с риск от атипични фрактури на бедрената кост и поради това препоръчва в продуктовата информация на всички бисфосфонати да бъде включена следната информация:

- Добавяне на предупреждение в точка 4.4 на кратката характеристика на продукта (Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), за да се отрази този риск, основните характеристики на фрактурите и потенциалната необходимост от прекъсване на лечението в случай на съмнение за фрактура.
- Добавяне на атипична фрактура на бедрената кост в точка 4.8 (Нежелани лекарствени реакции) в кратката характеристика на продукта, придружена от текст, че това нежелано събитие се преписва на ефекта на класа на всички бисфосфонати.

В допълнение, поради липсата на доказателства за оптималната продължителност на лечението с бисфосфонати на остеопороза и като се има предвид, че продължителността на лечението е рисков фактор за атипични фрактури на фемура, CHMP препоръчва също към точка 4.2 на информацията за продукта за бисфосфонати, разрешени за употреба за лечение на остеопороза, да бъде добавена информация за необходимостта от периодична оценка на

необходимостта от продължаване на лечението с бисфосфонати, и по-точно след 5 години на лечение, индивидуално за всеки пациент.

CHMP заключава, че резултатите от този преглед не променят общото съотношение на рисковете и ползите от отделните бисфосфонати в техните разрешени показания.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта и означенията върху листовката

Като се има предвид, че:

- Комитетът взема предвид процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 за Aclasta, започната от Европейската комисия.
- Комитетът взема предвид всички налични подадени данни (предклинични, клинични, епидемиологични проучвания, доклади след пускане на пазара, публикувана литература) във връзка с риска от атипични фрактури на бедрената кост при употреба на бисфосфонати.
- Въз основа на наличните доказателства, основно от епидемиологични проучвания и доклади след пускане на пазара, Комитетът заключава, че употребата на бисфосфонати може да бъде свързана с риск от атипични фрактури на бедрената кост. CHMP заключава също, че основният рисков фактор, свързан с тези фрактури, вероятно е продължителното лечение с бисфосфонати.
- Комитетът заключава, че информацията за продукта за всички бисфосфонати трябва да включва предупреждение в точка 4.4 за риска от атипични фрактури на бедрената кост, а това нежелано събитие – да бъде включено в точка 4.8 на кратката характеристика на продукта. Комитетът заключава също, че към точка 4.2 на информацията за продукта за бисфосфонати, разрешени за употреба за лечение на остеопороза трябва да бъде добавена информация за необходимостта от периодична оценка на необходимостта от продължаване на лечението с бисфосфонати, и по-точно след 5 години на лечение, индивидуално за всеки пациент.

С оглед на по-горното препоръката на CHMP е промяна в разрешенията за употреба за Aclasta (вж. Приложение А), за които в Приложение I и III В са изложени кратката характеристика на продукта и означенията върху листовката и които са обект на условията в Приложение II на това становище.