

Παράρτημα Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aclasta 5 mg διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιάλη με 100 ml διαλύματος περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid άνυδρο, που αντιστοιχεί σε 0,05330 mg zoledronic acid μονοϋδρικό.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης

- σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- σε άνδρες

που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα, περιλαμβανομένων αυτών με ένα πρόσφατο κάταγμα ισχίου μικρής βίας.

Θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

- σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- σε άνδρες

που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Θεραπεία της οστικής νόσου του Paget σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, της οστεοπόρωσης σε άνδρες και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια έγχυση 5 mg Aclasta χορηγούμενη μία φορά ετησίως.

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά για την οστεοπόρωση δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του Aclasta για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ιδιαίτερα μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης.

Σε ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα ισχίου μικρής βίας, συνιστάται η έγχυση Aclasta να χορηγείται δύο ή περισσότερες εβδομάδες μετά τη χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος (βλ. παράγραφο

5.1).

Για τη θεραπεία της νόσου του Paget, το Aclasta πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου του Paget των οστών. Η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια έγχυση 5 mg Aclasta.

Επανάληψη της θεραπείας για τη νόσο του Paget: δεν υπάρχουν διαθέσιμα συγκεκριμένα δεδομένα σχετικά με την επανάληψη της θεραπείας. Μετά από εφάπαξ θεραπεία με Aclasta για νόσο του Paget παρατηρείται παρατεταμένο διάστημα ύφεσης της νόσου σε ασθενείς με ανταπόκριση. Εν τούτοις, η επανάληψη της θεραπείας με Aclasta μπορεί να λαμβάνεται υπ' όψιν σε ασθενείς που έχουν υποτροπιάσει, με βάση τις αυξήσεις στην αλκαλική φωσφατάση του ορού, σε ασθενείς στους οποίους δεν επετεύχθη ομαλοποίηση της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, ή σε ασθενείς με συμπτώματα, όπως υπαγορεύεται από την ιατρική πρακτική (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι πριν τη χορήγηση του Aclasta. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ηλικιωμένους και για τους ασθενείς που λαμβάνουν διουρητική θεραπεία.

Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του Aclasta. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με νόσο του Paget, συνιστάται έντονα η διασφάλιση της πρόσληψης επαρκών συμπληρωματικών ποσοτήτων ασβεστίου, η οποία αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη χορήγηση του Aclasta (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα ισχίου μικρής βίας συνιστάται να χορηγείται μια δόση φόρτισης βιταμίνης D 50.000 ως 125.000 IU, από του στόματος ή ενδομυϊκά πριν από την πρώτη έγχυση του Aclasta.

Η επίπτωση συμπτωμάτων που παρουσιάζονται μετά τη χορήγηση της δόσης τα οποία εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά τη χορήγηση του Aclasta μπορεί να μειωθεί μέσω της χορήγησης παρακεταμόλης ή ιβουπροφαίνης σε σύντομο διάστημα μετά τη χορήγηση του Aclasta.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το Aclasta δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης \geq 35 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (\geq 65 ετών)

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης καθώς η βιοδιαθεσιμότητα, η κατανομή και η απέκκριση ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς και νεότερα άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Aclasta σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Aclasta (5 mg σε 100 ml έτοιμου προς έγχυση διαλύματος) χορηγείται μέσω ανοικτής γραμμής έγχυσης και υπό σταθερό ρυθμό έγχυσης. Ο χρόνος έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 15 λεπτά. Για πληροφορίες σχετικά με την έγχυση του Aclasta, βλ. παράγραφο. 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε οποιαδήποτε διφωσφονικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ασθενείς με υπασβεσταιμία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μετά τη χορήγηση του Aclasta έχει παρατηρηθεί νεφρική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.8) ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή με άλλους παράγοντες κινδύνου περιλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας, της ταυτόχρονης χορήγησης νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, της ταυτόχρονης θεραπείας με διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.5), ή της αφυδάτωσης που παρουσιάζεται μετά τη χορήγηση του Aclasta. Νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση ή με μοιραία έκβαση έχει σπάνια παρουσιασθεί σε ασθενείς με υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία ή με οποιοδήποτε από τους παράγοντες κινδύνου που περιγράφονται παραπάνω.

Οι ακόλουθες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς:

- Η κάθαρση της κρεατινίνης πρέπει να μετράται πριν από κάθε χορήγηση Aclasta.
- Το Aclasta δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2).
- Παροδική αύξηση στην κρεατινίνη του ορού μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υποκείμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Παρακολούθηση της κρεατινίνης του ορού πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.
- Το Aclasta πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).
- Οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι ασθενείς και όσοι λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά, πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς πριν τη χορήγηση του Aclasta.
- Μια εφάπαξ δόση του Aclasta δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg και η διάρκεια της έγχυσης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 15 λεπτά (βλ. παράγραφο 4.2).

Προϋπάρχουσα υπασβεσταιμία πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν την έναρξη θεραπείας με Aclasta (βλ. παράγραφο 4.3). Άλλες διαταραχές στο μεταβολισμό των μετάλλων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά (π.χ. μειωμένη παραθυρεοειδική εφεδρεία, εντερική δυσαπορρόφηση ασβεστίου). Οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο κλινικής παρακολούθησης των συγκεκριμένων ασθενών.

Ο αυξημένος οστικός μεταβολισμός είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της οστικής νόσου του Paget. Λόγω της ταχείας έναρξης της δράσης του zoledronic acid στον οστικό μεταβολισμό, μπορεί να εκδηλωθεί παροδική υπασβεσταιμία, μερικές φορές συμπτωματική, η οποία συνήθως μεγιστοποιείται κατά τη διάρκεια των 10 πρώτων ημερών μετά την έγχυση του Aclasta (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του Aclasta. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με νόσο του Paget, συνιστάται έντονα η διασφάλιση της πρόσληψης επαρκών συμπληρωματικών ποσοτήτων ασβεστίου, η οποία αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη χορήγηση του Aclasta (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα της υπασβεσταιμίας και να υποβάλλονται σε επαρκή κλινική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της περιόδου κινδύνου. Συνιστάται η μέτρηση του ασβεστίου ορού στους ασθενείς με νόσο του Paget πριν από την έγχυση του Aclasta.

Έντονος πόνος στα οστά, τις αρθρώσεις ή/και τους μύες που περιστασιακά επιφέρει ανικανότητα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, περιλαμβανομένου του Aclasta (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Aclasta περιέχει την ίδια δραστική ουσία με το Zometa (zoledronic acid), ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για ογκολογικές ενδείξεις, και όταν ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Zometa δεν πρέπει να λαμβάνει Aclasta.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που ελάμβαναν θεραπευτικά σχήματα που περιελάμβαναν διφωσφονικά, συμπεριλαμβανομένου του zoledronic acid. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ελάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή. Η πλειονότητα των αναφερθέντων περιπτώσεων έχει συσχετισθεί με επεμβάσεις στα δόντια όπως εξαγωγή δοντιού. Πολλοί είχαν σημεία τοπικής λοίμωξης συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας. Οδοντιατρικός έλεγχος με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση θα πρέπει να εξετασθεί πριν τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. καρκίνος, χημειοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, κακή στοματική υγιεινή). Όταν αυτοί οι ασθενείς είναι σε αγωγή θα πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να αποφεύγουν τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου ενώ είναι σε θεραπεία με διφωσφονικά, η χειρουργική επέμβαση στα δόντια μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Στους ασθενείς στους οποίους απαιτούνται οδοντιατρικές επεμβάσεις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι η διακοπή των διφωσφονικών μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου. Η κλινική κρίση του θεράποντα ιατρού θα πρέπει να καθοδηγεί το σχέδιο χειρισμού κάθε ασθενή με βάση την ατομική εκτίμηση κινδύνου/ωφέλειας.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή των διφωσφονικών σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το zoledronic acid δε μεταβολίζεται συστηματικά και δεν επηρεάζει τα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 *in vitro* (βλ. παράγραφο 5.2). Το zoledronic acid δε συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 43-55% σύνδεση), επομένως δεν είναι πιθανή η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων που οφείλονται στον εκτοπισμό φαρμάκων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες.

Το zoledronic acid αποβάλλεται με νεφρική απέκκριση. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν το Aclasta χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να έχουν σημαντική επίπτωση στη νεφρική λειτουργία (π.χ. αμινογλυκοσίδες και διουρητικά που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η συστηματική έκθεση σε ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς μπορεί να αυξηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του zoledronic acid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με το zoledronic acid κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα περιλαμβανομένων δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το zoledronic acid απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το Aclasta αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Aclasta δεν συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Γονιμότητα

Το zoledronic acid αξιολογήθηκε για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα της γονικής και F1 γενεάς σε αρουραίους. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγιστοποιημένα φαρμακολογικά αποτελέσματα που θεωρήται ότι σχετίζονται με την αναστολή την κινητοποίησης του σκελετικού ασβεστίου που κατέληξε σε περιγεννητική υπασβεστιαμία, μια ενέργεια της κατηγορίας των διφοσφωνικών, δυστοκία και πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Έτσι αυτά τα αποτελέσματα απέκλεισαν τον καθορισμό ενός σαφούς αποτελέσματος του Aclasta στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ζάλη μπορούν να επιδράσουν στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, παρόλο που δεν έχουν γίνει μελέτες σχετικά με αυτή την επίδραση για το Aclasta.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν 44,7%, 16,7% και 10,2% μετά την πρώτη, δεύτερη και τρίτη έγχυση αντίστοιχα. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ξεχωριστά μετά την πρώτη έγχυση ήταν: πυρετός (17,1%), μυαλγία (7,8%), συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης (6,7%), αρθραλγία (4,8%) και κεφαλαλγία (5,1%). Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ενεργειών ελαττώθηκε σημαντικά με τις επόμενες ετήσιες δόσεις του Aclasta. Η πλειονότητα αυτών των ενεργειών εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά τη χορήγηση του Aclasta. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές ήταν στην πλειονότητά τους ήπιες προς μέτριας βαρύτητας και υποχώρησαν σε διάστημα τριών ημερών από την έναρξη του συμβάματος. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν χαμηλότερο σε μια μικρότερη μελέτη (19,5%, 10,4%, 10,7% μετά την πρώτη, δεύτερη και τρίτη έγχυση αντίστοιχα), όπου χρησιμοποιήθηκε προφύλαξη κατά των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση της δόσης όπως περιγράφεται παρακάτω.

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά τη χορήγηση του Aclasta μπορεί να μειωθεί μέσω της χορήγησης παρακεταμόλης ή ιβουπροφαίνης σε σύντομο διάστημα μετά τη χορήγηση του Aclasta όπως χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.2).

Στην HORIZON – Βασική Μελέτη για τα Κατάγματα ([Pivotal Fracture Trial [PFT]) (βλ. παράγραφο 5.1) η συνολική επίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής ήταν 2,5%(96 από 3.862) και 1,9% (75 από 3.852) σε ασθενείς που ελάμβαναν Aclasta και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με κοιλιακή μαρμαρυγή, ήταν αυξημένο σε ασθενείς που ελάμβαναν Aclasta (1,3%) (51 από 3.862) σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,6%) (22 από 3.852). Ο μηχανισμός πίσω από την αύξηση της επίπτωσης της κοιλιακής μαρμαρυγής είναι άγνωστος. Στις μελέτες για την οστεοπόρωση (PFT, HORIZON – μελέτη για τα επαναλαμβανόμενα κατάγματα (Recurrent Fracture Trial [RFT])) οι συνολικές συγκεντρωτικές επιπτώσεις της κοιλιακής μαρμαρυγής για το Aclasta (2,6%) και για το εικονικό φάρμακο (2,1%) ήταν συγκρίσιμες. Για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κοιλιακής μαρμαρυγής οι συγκεντρωτικές επιπτώσεις ήταν 1,3% για το Aclasta και 0,8% για το εικονικό φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και την κατηγορία συχνότητας κατά MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με της χρήση της ακόλουθης συνθήκης: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Γρίπη, ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές**	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένων σπάνιων περιστατικών βρογχόσπασμου, κνίδωσης, και αγγειοοιδήματος και πολύ σπάνια περιστατικά αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπηξίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές Όχι συχνές	Υπασβεσταιμία* Ανορεξία, μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη Λήθαργος, παραισθησία, υπνηλία, τρόμος, συγκοπή, δυσγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Μη γνωστές**	Υπεραιμία του οφθαλμού Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού Ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα, ιριδίτιδα Σκληρίτιδα και φλεγμονή οφθαλμικού κόγχου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές	Κολπική μαρμαρυγή Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές Μη γνωστές**	Υπέρταση έξαψη Υπόταση (μερικοί από τους ασθενείς είχαν υποκείμενους παράγοντες κινδύνου)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Βήχας, δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές Όχι συχνές	Ναυτία, έμετος, διάρροια Δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακό άλγος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, οισοφαγίτιδα οδονταλγία, γαστρίτιδα [#]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνησμός, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Μη γνωστές**	Μυαλγία, αρθραλγία, οστικός πόνος, οσφυαλγία, πόνος στα άκρα Αυχεναλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στον ώμο, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, μυοσκελετικός πόνος, δυσκαμψία άρθρωσης, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου [†] (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών) Οστεονέκρωση της γνάθου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Ενέργειες της

		κατηγορίας)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές Μη γνωστές**	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, πολουρία, πρωτεϊνουρία Νεφρική δυσλειτουργία. Σπάνια περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτεί αιμοκάθαρση και σπάνια περιστατικά με μοιραία έκβαση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου όπως προχωρημένη ηλικία, ταυτόχρονη χορήγηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά, ή αφυδάτωση κατά την περίοδο μετά την έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Ενέργειες της κατηγορίας)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές**	Πυρετός Συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης, ρίγη, κόπωση, εξασθένιση, πόνος, αίσθημα κακουχίας, αντίδραση της θέσης έγχυσης, αντίδραση οξείας φάσης, θωρακικό άλγος μη καρδιακό Περιφερικό οίδημα, δίψα, αντίδραση οξείας φάσης, θωρακικό άλγος μη καρδιακό Αφυδάτωση επακόλουθη των συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση της δόσης όπως πυρετός, έμετος και διάρροια
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Όχι συχνές	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη Ασβέστιο αίματος μειωμένο

Παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα γλυκοκορτικοστεοειδή.

* Συχνή μόνο στη νόσο του Paget.

** Βασίζονται σε αναφορές που ελήφθησαν μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος. Η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα.

† Αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Ενέργειες της κατηγορίας:

Νεφρική δυσλειτουργία

Το zoledronic acid έχει συνδεθεί με νεφρική δυσλειτουργία που εκδηλώνεται ως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (δηλαδή, αυξημένη κρεατινίνη ορού) και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση του zoledronic acid, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή πρόσθετους παράγοντες κινδύνου (π.χ. προχωρημένη ηλικία, ογκολογικοί ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, συγχορηγούμενα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά σοβαρή αφυδάτωση), η πλειονότητα των οποίων έλαβε δόση 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες, αλλά έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από μία χορήγηση.

Σε κλινικές μελέτες για την οστεοπόρωση, η μεταβολή των επιπέδων κάθαρσης της κρεατινίνης (που μετρήθηκαν ετησίως πριν από τη χορήγηση) και η επίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας ήταν παρόμοια για την ομάδα θεραπείας με Aclasta και την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο στο διάστημα των τριών ετών. Παροδική αύξηση της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε εντός 10 ημερών στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν Aclasta έναντι 0,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Υπασβεσταιμία

Σε κλινικές μελέτες για την οστεοπόρωση, περίπου το 0,2% των ασθενών παρουσίασαν αξιοσημείωτες μειώσεις των επιπέδων ασβεστίου στον ορό (χαμηλότερα από 1,87 mmol/l) μετά από χορήγηση του Aclasta. Δεν παρατηρήθηκαν συμπτωματικά περιστατικά υπασβεσταιμίας.

Σε μελέτες για τη νόσο του Paget, συμπτωματική υπασβεστιαμία παρατηρήθηκε στο 1% περίπου των ασθενών, και υποχώρησε σε όλους.

Με βάση την εργαστηριακή αξιολόγηση, παρουσιάστηκαν παροδικά, ασυμπτωματικά επίπεδα ασβεστίου κατώτερα του κανονικού εύρους αναφοράς (λιγότερο από 2,10 mmol/l) στο 2,3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Aclasta σε μια μεγάλη κλινική μελέτη σε σύγκριση με το 21% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Aclasta στις μελέτες για τη νόσο του Paget. Η συχνότητα της υπασβεστιαμίας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τις επόμενες εγχύσεις.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επαρκείς ποσότητες συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου στη μελέτη για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, στη μελέτη για την πρόληψη των κλινικών καταγμάτων μετά από κάταγμα ισχίου, και στις μελέτες για τη νόσο Paget (βλ. επίσης παράγραφο 4.2). Στη μελέτη για την πρόληψη των κλινικών καταγμάτων μετά από πρόσφατο κάταγμα ισχίου, τα επίπεδα βιταμίνης D δεν μετριόντουσαν συστηματικά αλλά οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους έλαβαν μια δόση φόρτισης βιταμίνης D πριν τη χορήγηση του Aclasta (βλ. παράγραφο 4.2).

Τοπικές αντιδράσεις

Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη, μετά τη χορήγηση zoledronic acid αναφέρθηκαν (0,7%) τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης όπως ερυθρότητα, οίδημα ή/και πόνος.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Σποραδικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης (κυρίως της γνάθου) κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αγωγή με διφωσφονικά, περιλαμβανομένου του zoledronic acid. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν σημεία τοπικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας και η πλειονότητα των αναφορών αυτών αφορά σε καρκινοπαθείς μετά από εξαγωγές δοντιών ή άλλες οδοντιατρικές επεμβάσεις. Η οστεονέκρωση της γνάθου έχει πολυάριθμους καλά τεκμηριωμένους, παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνουν διάγνωση καρκίνου, συνοδούς θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή) και συνοδούς νοσηρές καταστάσεις (π.χ. αναιμία, διαταραχές στην πήξη του αίματος, λοιμώξεις, προϋπάρχοντα οδοντικά νοσήματα). Αν και η συσχέτιση δεν έχει καθορισθεί, είναι φρόνιμο να αποφευχθεί η χειρουργική παρέμβαση στα δόντια διότι μπορεί έτσι η ανάρρωση να επιμηκυνθεί (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 7.736 ασθενείς, οστεονέκρωση της γνάθου αναφέρθηκε σε μία ασθενή που έλαβε Aclasta και σε μία ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο. Και στις δύο περιπτώσεις υπήρξε υποχώρηση.

4.9 Υπερδοσολογία

Η κλινική εμπειρία για την οξεία υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας που οδηγεί σε κλινικά σημαντική υπασβεστιαμία, αναστροφή μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση συμπληρωματικού ασβεστίου από το στόμα και/ή ενδοφλέβια έγχυση γλυκονικού ασβεστίου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία των νόσων των οστών διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05BA08

Μηχανισμός δράσης

Το zoledronic acid ανήκει στην κατηγορία διφωσφονικών ουσιών που περιέχουν άζωτο και δρα κατά κύριο λόγο στα οστά. Είναι ένας αναστολέας της μεσολαβούμενης από οστεοκλάστες οστικής αποδόμησης.

Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Η εκλεκτική δράση των διφωσφονικών στο οστό βασίζεται στην υψηλή τους συγγένεια προς το επιμεταλλωμένο οστό.

Ο κύριος μοριακός στόχος του ζολενδρονικού οξέος στον οστεοκλάστη είναι το ένζυμο συνθετάση του πυροφωσφορικού φαρνεσιλίου. Η μακρά διάρκεια δράσης του ζολενδρονικού οξέος είναι χαρακτηριστική της υψηλής συγγένειας του, προς την ενεργή θέση της συνθετάσης του πυροφωσφορικού φαρνεσιλίου και της υψηλής συγγένειας σύνδεσης προς τα μεταλλικά άλατα των οστών.

Η θεραπεία με Aclasta μείωσε ταχέως τον ρυθμό του οστικού μεταβολισμού από υψηλά μετεμμηνοπαυσιακά επίπεδα με την κατώτατη τιμή για τους δείκτες αποδόμησης να παρατηρείται στις 7 ημέρες και για τους δείκτες σχηματισμού στις 12 εβδομάδες. Κατόπιν, οι οστικοί δείκτες σταθεροποιήθηκαν εντός του προεμμηνοπαυσιακού εύρους. Δεν παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού με επαναλαμβανόμενη ετήσια χορήγηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης [PFT]

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Aclasta 5 mg μια φορά ετησίως για 3 συνεχόμενα έτη καταδείχτηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (7.736 γυναίκες ηλικίας 65-89 ετών) που είχαν είτε: οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου οστού (BMD) με τιμή T-score $\leq -1,5$ και τουλάχιστον δύο ελαφριά ή ένα μέτριο υπάρχον σπονδυλικό κάταγμα, είτε τιμή T-score BMD του αυχένα του μηριαίου $\leq -2,5$ με ή χωρίς ενδείξεις υπάρχοντος/-ων σπονδυλικού/-ων κατάγματος/-των. 85% των ασθενών δεν είχαν λάβει ποτέ διφωσφονικά. Οι γυναίκες οι οποίες αξιολογήθηκαν ως προς την επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων δεν έλαβαν παράλληλη αγωγή για την οστεοπόρωση, κάτι που επέτρέπει στις γυναίκες που περιελήφθησαν στις αξιολογήσεις των καταγμάτων ισχίου και όλων των κλινικών καταγμάτων. Στις παράλληλες αγωγές για την οστεοπόρωση περιλαμβάνονταν: καλσιτονίνη, ραλοξιφένη, ταμοξιφένη, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, τιβολόνη. Ωστόσο, δεν περιλαμβάνονταν άλλα διφωσφονικά. Όλες οι γυναίκες λάμβαναν 1.000 ως 1.500 mg στοιχειακού ασβεστίου και 400 ως 1,200 IU συμπληρωμάτων βιταμίνης D καθημερινά.

Επίδραση στα μορφομετρικά σπονδυλικά κατάγματα

Το Aclasta μείωσε σημαντικά την επίπτωση ενός ή περισσότερων νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε διάστημα τριών ετών, καθώς και στο χρονικό σημείο μόλις του ενός έτους (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2 Περίληψη της αποτελεσματικότητας στα σπονδυλικά κατάγματα τους μήνες 12, 24 και 36

Έκβαση	Aclasta (%)	Εικονικό φάρμακο (%)	Απόλυτη μείωση της επίπτωσης καταγμάτων % (CI)	Σχετική μείωση της επίπτωσης καταγμάτων % (CI)
Τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (0-1 έτος)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (0-2 έτος)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (0-3 έτος)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

Οι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω που έλαβαν Aclasta παρουσίασαν μια μείωση κατά 60% του κινδύνου για σπονδυλικά κατάγματα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,0001).

Επίδραση στα κατάγματα ισχίου

Το Aclasta πέτυχε ένα σταθερό αποτέλεσμα σε διάρκεια 3 ετών καταλήγοντας σε μια μείωση 41% του κινδύνου καταγμάτων ισχίου (95% CI, 17% με 58%). Το ποσοστό περιστατικών κατάγματος ισχίου ήταν 1,44% για τους ασθενείς που έλαβαν Aclasta έναντι ποσοστού 2,49% για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μείωση του κινδύνου ήταν 51% σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν διφωσφονικά και 42% σε ασθενείς στους οποίους επετράπη η λήψη παράλληλης θεραπείας για οστεοπόρωση.

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα

Όλα τα κλινικά κατάγματα επιβεβαιώθηκαν βάσει ακτινογραφικών ή/και κλινικών ενδείξεων. Περίληψη των αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3 Συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών σχετικά με την επίπτωση καίριων μεταβλητών κλινικών καταγμάτων σε διάστημα 3 ετών

Έκβαση	Aclasta (N=3.875) ποσοστό περιστατικών (%)	Εικονικό φάρμακο (N=3.861) ποσοστό περιστατικών (%)	Απόλυτη μείωση του ποσοστού καταγμάτων % (CI)	Σχετική μείωση του κινδύνου κατάγματος % (CI)
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (23, 42)**
Μη σπονδυλικό κάταγμα (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*

*τιμή $p < 0,001$, **τιμή $p < 0,0001$

(1) Εξαιρούνται τα κατάγματα των δακτύλων του χεριού και του ποδιού και τα κατάγματα του προσώπου

(2) Περιλαμβάνονται τα κλινικά θωρακικά και κλινικά κατάγματα στην οσφυϊκή μοίρα

Επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD)

Το Aclasta αύξησε σημαντικά την BMD στην οσφυϊκή μοίρα, το ισχίο και το περιφερικό άκρο της κερκίδας έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο σε όλα τα χρονικά σημεία (6, 12, 24 και 36 μήνες). Η θεραπεία με Aclasta αύξησε τη BMD κατά 6,9% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, κατά 6,7% στο ολικό ισχίο, κατά 5,1% στον αυχένα του μηριαίου οστού και κατά 3,2% στο περιφερικό άκρο της κερκίδας σε διάστημα 3 ετών έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Ιστολογική εικόνα οστών

Βιοψίες οστού ελήφθησαν από τη λαγόνια ακρολοφία 1 έτος μετά την τρίτη ετήσια δόση σε 152 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με οστεοπόρωση που είχαν λάβει είτε Aclasta (N=82) είτε εικονικό φάρμακο (N=70). Η ιστομορφομετρική ανάλυση έδειξε μείωση 63% του οστικού μεταβολισμού. Σε ασθενείς που έλαβαν Aclasta, δεν εντοπίστηκε οστεομαλάκυνση, ίνωση του μυελού ή σχηματισμός ινώδους πόρου. Η σήμανση με τετρακυκλίνη εντοπίστηκε σε όλες εκτός από μία από τις 82 βιοψίες που ελήφθησαν από ασθενείς που έλαβαν Aclasta. Η ανάλυση της τομογραφίας με μικροϋπολογιστή (μCT) κατέδειξε αυξημένο όγκο δοκιδωτού οστού και διατήρηση της αρχιτεκτονικής δοκιδωτού οστού σε ασθενείς που έλαβαν Aclasta σε σύγκριση με τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δείκτες οστικού μεταβολισμού

Η ειδική για τα οστά αλκαλική φωσφατάση (BSAP), το N-τελικό προπεπτιδίο του κολλαγόνου τύπου I (P1NP) ορού και τα C-τελοπεπτιδία (b-CTx) του ορού αξιολογήθηκαν σε υποομάδες που αποτελούνταν από 517 έως 1.246 ασθενείς σε τακτά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η θεραπεία με Aclasta σε ετήσια δόση 5 mg μείωσε σημαντικά την BSAP κατά 30% στους 12 μήνες σε σχέση με την αρχική της τιμή, μια μείωση που διατηρήθηκε σε επίπεδα 28% κάτω από τα αρχικά στους 36 μήνες. Το P1NP μειώθηκε σημαντικά κατά 61% κάτω από τα αρχικά επίπεδα στους 12 μήνες και διατηρήθηκε σε επίπεδα 52% κάτω από τα αρχικά στους 36 μήνες. Τα b-CTx μειώθηκαν σημαντικά κατά 61% κάτω από τα αρχικά επίπεδα στους 12 μήνες και διατηρήθηκαν σε επίπεδα 55% κάτω από τα αρχικά στους 36 μήνες. Κατά τη διάρκεια όλης της περιόδου της μελέτης, οι δείκτες οστικού μεταβολισμού ήταν εντός του προεμμηνοπαυσιακού εύρους στο τέλος του κάθε έτους. Η επανάληψη της χορήγησης δεν οδήγησε σε περαιτέρω μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού.

Επίδραση στο ύψος

Κατά τη διάρκεια της τριετούς μελέτης για την οστεοπόρωση, το ύψος σε όρθια θέση μετρήθηκε σε ετήσια βάση χρησιμοποιώντας σταδιόμετρο. Στην ομάδα του Aclasta καταγράφηκε μικρότερη απώλεια ύψους κατά 2,5 mm περίπου σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Ημέρες ανικανότητας

Το Aclasta μείωσε σημαντικά τον μέσο όρο ημερών που παρατηρήθηκε περιορισμένη δραστηριότητα και των ημερών κλινικοστατισμού εξαιτίας πόνου στην πλάτη κατά 17,9 και 11,3 ημέρες αντίστοιχα έναντι του εικονικού φαρμάκου και μείωσε σημαντικά τον μέσο όρο ημερών που παρατηρήθηκε περιορισμένη δραστηριότητα και των ημερών κλινικοστατισμού εξαιτίας καταγμάτων, κατά 2,9 ημέρες και 0,5 ημέρες αντίστοιχα έναντι του εικονικού φαρμάκου (όλες οι τιμές $p < 0,01$).

Κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα μετά από ένα πρόσφατο κάταγμα ισχίου (Recurrent Fracture Trial (RFT))

Η επίπτωση των κλινικών καταγμάτων περιλαμβανομένων σπονδυλικών μη σπονδυλικών και καταγμάτων ισχίου αξιολογήθηκε σε 2.127 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-95 ετών (μέση ηλικία 74,5 έτη) με ένα πρόσφατο (εντός 90 ημερών) κάταγμα ισχίου μικρής βίας οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για 2 έτη κατά μέσο όρο με το υπό μελέτη φάρμακο. Περίπου το 42% των ασθενών είχαν τιμή T-score του αυχένα του μηριαίου κατώτερη από -2,5 και περίπου το 45% των ασθενών είχαν τιμή T-score του αυχένα του μηριαίου ανώτερη από -2,5. Το Aclasta χορηγήθηκε μια φορά ετησίως, έως ότου τουλάχιστον 211 ασθενείς στον πληθυσμό της μελέτης είχαν επιβεβαιωμένα κλινικά κατάγματα. Τα επίπεδα βιταμίνης, D δεν μετριόντουσαν συστηματικά αλλά μια δόση φόρτισης βιταμίνης D (50.000 ως 125.000 IU από του στόματος ή ενδομυϊκά) χορηγήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών 2 εβδομάδες πριν την έγχυση. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν συμπληρωματικά 1.000 ως 1.500 mg στοιχειακού ασβεστίου συν 800 ως 1.200 βιταμίνης D την ημέρα. Το ενενήντα πέντε των ασθενών έλαβαν την έγχυση τους δύο ή περισσότερες εβδομάδες μετά την χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος ισχίου και ο διάμεσος χρόνος για την έγχυση ήταν περίπου έξι εβδομάδες μετά την χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος ισχίου. Η κύρια μεταβλητή για την αποτελεσματικότητα ήταν η συχνότητα εμφάνισης κλινικών καταγμάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα

Το ποσοστό επίπτωσης των μεταβλητών των σημαντικότερων κλινικών καταγμάτων παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4 Συγκρίσεις μεταξύ θεραπειών της επίπτωσης των μεταβλητών των σημαντικότερων κλινικών καταγμάτων

Αποτέλεσμα	Aclasta (N=1.065) ποσοστό περιστατικό ÷ (%)	Εικονικό φάρμακο (N=1.062) ποσοστό περιστατικό ÷ (%)	Απόλυτη μείωση στο ποσοστό περιστατικών καταγμάτων % (CI)	Σχετική μείωση κινδύνου στην επίπτωση καταγμάτων % (CI)
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Μη σπονδυλικό κάταγμα (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

*τιμή $p < 0,05$, **τιμή $p < 0,01$
 (1) Εξαιρούνται κατάγματα δακτύλου, δακτύλου ποδιού και προσώπου
 (2) περιλαμβάνονται κλινικά θωρακικά κατάγματα και κλινικά κατάγματα οσφυϊκού σπονδύλου

Η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί ώστε να μετρηθούν σημαντικές διαφορές στο κάταγμα ισχίου αλλά παρατηρήθηκε μια τάση για μείωση των νέων καταγμάτων ισχίου.

Η θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν 10% (101 ασθενείς) στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Aclasta σε σύγκριση με 13% (141 ασθενείς) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Αυτό αντιστοιχεί σε μια μείωση 28% στον συνολικό κίνδυνο θνησιμότητας από όλα τα αίτια ($p=0,01$).

Η επίπτωση της καθυστέρησης της επούλωσης του κατάγματος του ισχίου ήταν συγκρίσιμη μεταξύ του Aclasta (34 [3,2%]) και του εικονικού φαρμάκου (29 [2,7%]).

Επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD)

Στη μελέτη HORIZON-RFT η θεραπεία με Aclasta αύξησε σημαντικά την BMD στο ισχίο συνολικά και τον αυχένα του μηριαίου έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο σε όλα τα χρονικά σημεία. Η θεραπεία με Aclasta είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της BMD κατά 5,4% στο σύνολο του ισχίου και 4,3% στον αυχένα του μηριαίου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε διάστημα 24 μηνών.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε άνδρες

Στη μελέτη HORIZON-RFT 508 άνδρες τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη και 185 ασθενείς εκτιμήθηκαν ως προς την οστική πυκνότητα (BMD) σε 24 μήνες. Σε 24 μήνες μια παρόμοια σημαντική αύξηση της BMD κατά 3,6% παρατηρήθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με Aclasta συγκρινόμενη με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη μελέτη HORIZON-RFT. Η μελέτη δεν είχε δυνατότητα να δείξει μείωση των κλινικών καταγμάτων σε άνδρες. Η επίπτωση των κλινικών καταγμάτων ήταν 7,5% σε άνδρες που έλαβαν θεραπεία με Aclasta έναντι 8,7% σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε μια άλλη μελέτη σε άνδρες (μελέτη CZOL446M2308) μια ετήσια έγχυση του Aclasta δεν ήταν κατώτερη από την εβδομαδιαία λήψη αλενδρονάτης ως προς την ποσοστιαία μεταβολή της οστικής μάζας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά τον 24^ο μήνα σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα.

Κλινική αποτελεσματικότητα στην οστεοπόρωση που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Aclasta στη θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με τη μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική διπλά τυφλή, στρωματοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη 833 ανδρών και γυναικών ηλικίας 18-85 ετών (μέση ηλικία για τους άνδρες 56,4 έτη, για τις γυναίκες 53,5 έτη) που υποβάλλονταν σε θεραπεία με $> 7,5$ mg/ημέρα πρεδνιζόνη από του στόματος (ή ισοδύναμο). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με τη διάρκεια της χρήσης των γλυκοκορτικοειδών πριν την τυχαιοποίηση (≤ 3 μήνες έναντι ≥ 3 μήνες). Η διάρκεια της μελέτης ήταν ένα έτος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε Aclasta 5 mg εφάπαξ έγχυση είτε σε από του στόματος ρισενδρονάτη μία φορά την ημέρα για ένα έτος. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν συμπληρωματικά 1.000 mg στοιχειακού ασβεστίου και 400 ως 1.000 IU βιταμίνης D την ημέρα. Η αποτελεσματικότητα επιδεικνύονταν αν παρουσιάζονταν συνεχής μη κατωτερότητα προς τη ρισενδρονάτη ως προς το ποσοστό επί τοις εκατό της μεταβολής της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε 12 μήνες σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, στους υποπληθυσμούς της πρόληψης και της θεραπείας, αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των ασθενών συνέχισε να λαμβάνει γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια του ενός έτους της μελέτης.

Αποτελεσματικότητα στην οστική πυκνότητα

Οι αυξήσεις στη οστική πυκνότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα που έλαβε Aclasta στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και τον αυχένα του μηριαίου οστού 12 μήνες σε σύγκριση με τη ρισενδρονάτη (όλες οι τιμές $p<0,03$). Στον υποπληθυσμό των ασθενών που ελάμβαναν γλυκοκορτικοειδή για περισσότερο από 3 μήνες πριν την τυχαιοποίηση το Aclasta αύξησε την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά 4.06% έναντι 2.71% για τη ρισενδρονάτη (μέση διαφορά: 1,36% ; $p<0,001$). Στον υποπληθυσμό των ασθενών που είχαν λάβει γλυκοκορτικοειδή για 3 μήνες ή λιγότερο πριν την τυχαιοποίηση το Aclasta αύξησε την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά 2.60% έναντι 0.64% για τη ρισενδρονάτη (μέση διαφορά: 1,96% ; $p<0,001$). Η μελέτη δεν ήταν δυνατόν να δείξει μείωση στα κλινικά κατάγματα σε σύγκριση με τη ρισενδρονάτη. Η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ήταν 8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Aclasta έναντι 7 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρισενδρονάτη ($p=0,8055$).

Κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της οστικής νόσου του Paget

Το Aclasta μελετήθηκε σε άρρενες και θήλειες ασθενείς ηλικίας άνω των 30 ετών με κυρίως ήπια ως μέτρια οστική νόσο του Paget (διάμεσο επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης ορού 2,6–3,0 φορές το ανώτερο όριο του ηλικιακά εξειδικευμένου εύρους αναφοράς κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη) επιβεβαιωμένης με ραδιογραφικά στοιχεία.

Η αποτελεσματικότητα της εφάπαξ έγχυσης 5 mg zoledronic acid έναντι καθημερινών δόσεων 30 mg risedronate για 2 μήνες επιδείχθηκε σε δύο εξαμηνιαίες συγκριτικές δοκιμές. Μετά από 6 μήνες, το Aclasta έδειξε ποσοστά ανταπόκρισης και ομαλοποίησης της αλκαλικής φωσφατάσης ορού (SAP) 96% (169/176) και 89% (156/176) σε σύγκριση με 74% (127/171) και 58% (99/171) για τη risedronate ($p < 0,001$).

Στα συγκεντρωτικά αποτελέσματα, παρατηρήθηκε μια παρόμοια μείωση στις βαθμολογίες ως προς τη βαρύτητα και την παρεμβολή του άλγους σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, σε διάστημα 6 μηνών για το Aclasta και τη risedronate.

Οι ασθενείς οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι στο τέλος της εξάμηνης κύριας μελέτης θεωρήθηκαν κατάλληλοι για εισαγωγή σε μία παρατεταμένη περίοδο παρακολούθησης. Από τους 143 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Aclasta και τους 107 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με risedronate και οι οποίοι εισήχθησαν σε μια παρατεταμένη μελέτη παρακολούθησης μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 18 μηνών από το χρόνο χορήγησης, 141 από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Aclasta διατήρησαν τη θεραπευτική τους ανταπόκριση σε σύγκριση με 71 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με risedronate. Αυτό αντιστοιχεί σε μια μείωση 96% του κινδύνου υποτροπής με το Aclasta έναντι των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με risedronate.

Υστερα από 6 μήνες θεραπείας με 5 mg zoledronic acid διενεργήθηκαν ιστολογικές εξετάσεις οστών σε 7 ασθενείς με νόσο του Paget. Τα αποτελέσματα της βιοψίας οστών έδειξαν φυσιολογική ποιότητα οστών, χωρίς ενδείξεις ελαττωμένης οστικής αναδόμησης ή ατελούς επιμετάλλωσης. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε συμφωνία με τις ενδείξεις των βιοχημικών δεικτών για ομαλοποίηση του οστικού μεταβολισμού.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Aclasta στην οστική νόσο του Paget σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, την οστεοπόρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα, την οστεοπόρωση σε άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα και την πρόληψη κλινικών καταγμάτων μετά από κάταγμα ισχίου σε άνδρες και γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μεμονωμένες και πολλαπλές εγχύσεις, διάρκειας 5 και 15 λεπτών, zoledronic acid 2, 4, 8 και 16 mg σε 64 ασθενείς έδωσαν τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα οποία βρέθηκε ότι δεν είναι δοσοεξαρτώμενα.

Μετά την έναρξη της έγχυσης του zoledronic acid, οι συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στο πλάσμα αυξήθηκαν ταχύτατα, φθάνοντας τις μέγιστες τιμές τους στο τέλος της περιόδου έγχυσης. Ακολούθησε μία ταχεία μείωση σε επίπεδα $< 10\%$ και $< 1\%$ των μεγίστων μετά από 4 και 24 ώρες αντίστοιχα. Στη συνέχεια ακολούθησε μία παρατεταμένη περίοδος πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων οι οποίες δεν υπερέβαιναν το 0,1% της μέγιστης.

Χορηγούμενο ενδοφλεβίως, το zoledronic acid απεκκρίνεται μέσω μίας διαδικασίας τριών φάσεων: ταχεία απομάκρυνση από τη συστηματική κυκλοφορία σε δύο φάσεις, με χρόνους ημίσειας ζωής $t_{1/2\alpha} = 0,24$ και $t_{1/2\beta} = 1,87$ ώρες και, ακολούθως, μία μακρά φάση απομάκρυνσης με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής απομάκρυνσης $t_{1/2\gamma} = 146$ ώρες. Δεν υπήρξε συσσώρευση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων κάθε 28 ημέρες. Οι αρχικές φάσεις (α και β , με τιμές $t_{1/2}$

που αναφέρθηκαν παραπάνω) πιθανώς να υποδεικνύουν ταχεία απορρόφηση στο ιστό και απέκκριση μέσω των νεφρών.

Το zoledronic acid δε μεταβολίζεται και απεκκρίνεται αμετάβλητο μέσω των νεφρών. Κατά τις πρώτες 24 ώρες, το $39 \pm 16\%$ της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο συνδέεται κυρίως με τον οστίτη ιστό. Η πρόσληψη αυτή στο οστό είναι κοινή για όλα τα διφωσφονικά και είναι πιθανώς μια συνέπεια της δομικής αναλογίας προς τα πυροφωσφορικά. Όπως και με άλλα διφωσφονικά ο χρόνος κατακράτησης του zoledronic acid στα οστά είναι πολύ μακρύς. Από τον οστίτη ιστό απελευθερώνεται πολύ αργά πίσω στη συστηματική κυκλοφορία και απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Ο συνολικός ρυθμός κάθαρσης από το σώμα είναι $5,04 \pm 2,5$ l/h, είναι ανεξάρτητος από τη δόση και δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, τη φυλή ή το σωματικό βάρος. Η διακύμανση του ρυθμού κάθαρσης του zoledronic acid από το πλάσμα μεταξύ ασθενών και στον ίδιο ασθενή βρέθηκε ότι είναι 36% και 34% αντίστοιχα. Η αύξηση της διάρκειας έγχυσης από 5 σε 15 λεπτά προκάλεσε μείωση της τάξης του 30% στη συγκέντρωση του zoledronic acid στο τέλος της έγχυσης, αλλά δεν επηρέασε την περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με το zoledronic acid. Καθώς το zoledronic acid δε μεταβολίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό και η ουσία βρέθηκε ότι έχει μικρή ή μηδενική ικανότητα άμεσης δράσης και/ ή μη αναστρέψιμης εξαρτώμενης από το μεταβολισμό αναστολής του ενζύμου P450, το zoledronic acid δεν είναι πιθανό να μειώσει τη μεταβολική κάθαρση ουσιών που μεταβολίζονται μέσω των ενζυμικών συστημάτων του κυτοχρώματος P450. Το zoledronic acid δεν παρουσιάζει υψηλό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (συνδέεται περίπου το 43-55%) και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. Επομένως, δεν είναι πιθανή η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων που οφείλονται στον εκτοπισμό φάρμακων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες.

Ειδικοί πληθυσμοί (βλ. παράγραφο 4.2)

Ο ρυθμός νεφρικής κάθαρσης του zoledronic acid συσχετίστηκε με την κάθαρση κρεατινίνης, με τη νεφρική κάθαρση να αντιπροσωπεύει το $75 \pm 33\%$ της κάθαρσης κρεατινίνης και η μέση τιμή κάθαρσης υπολογίστηκε σε 84 ± 29 ml/min (εύρος από 22 έως 143 ml/min) στους 64 ασθενείς που μελετήθηκαν. Οι μικρές αυξήσεις που παρατηρήθηκαν στο $AUC_{(0-24hr)}$, περίπου κατά 30% έως 40% σε περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας, συγκριτικά με κάποιο ασθενή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, καθώς και η απουσία συσσώρευσης του φαρμάκου ύστερα από χορήγηση πολλαπλών δόσεων ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία, υποδεικνύουν ότι οι αναπροσαρμογές των δόσεων του zoledronic acid σε περιπτώσεις ήπιας ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης ως 35 ml/min δεν είναι απαραίτητες. Καθώς για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα, δε μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία στον πληθυσμό αυτό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Η υψηλότερη, εφάπαξ, μη θανατηφόρος ενδοφλέβια δόση στους ποντικούς ήταν 10 mg/kg σωματικού βάρους και στους επίμους 0,6 mg/kg. Στις μελέτες έγχυσης μίας εφάπαξ δόσης σε σκύλους, η δόση του 1,0 mg/kg (6 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική έκθεση για τους ανθρώπους με βάση το AUC) χορηγούμενη σε διάστημα 15 λεπτών ήταν καλά ανεκτή χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς.

Υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα

Στις μελέτες με ενδοφλέβια έγχυση, η νεφρική ανοχή του zoledronic acid καθιερώθηκε στους επίμους ύστερα από χορήγηση 0,6 mg/kg με τη μορφή εγχύσεων διάρκειας 15 λεπτών ανά 3 ημέρες, έξι φορές συνολικά (συνολική δόση που αντιστοιχούσε σε επίπεδα AUC περίπου 6 φορές μεγαλύτερα από την θεραπευτική έκθεση στους ανθρώπους), ενώ, πέντε εγχύσεις 0,25 mg/kg διάρκειας 15 λεπτών χορηγούμενες σε διαστήματα 2-3 εβδομάδων (συνολική δόση 7 φορές

μεγαλύτερη της αντίστοιχης θεραπευτικής έκθεσης στους ανθρώπους) έγιναν καλά ανεκτές σε σκύλους. Στις μελέτες με ενδοφλέβιες ενέσεις, οι δόσεις που ήταν καλά ανεκτές μειώνονταν όσο αυξανόταν η διάρκεια της μελέτης: αν και οι δόσεις των 0,2 και 0,02 mg/kg ημερησίως ήταν καλά ανεκτές για 4 εβδομάδες στους επίμους και τους σκύλους αντίστοιχα, μόνο η χορήγηση δόσεων 0,01 mg/kg και 0,005 mg/kg στους επίμους και τους σκύλους αντίστοιχα, επί 52 εβδομάδες γινόταν καλά ανεκτή.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα σε συνολική έκθεση που υπερέβαινε επαρκώς τη μέγιστη επιδιωκόμενη έκθεση στους ανθρώπους, είχε οδηγήσει στην εμφάνιση τοξικότητας σε άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής οδού και του ήπατος, καθώς και στο σημείο της ενδοφλέβιας χορήγησης. Η κλινική συσχέτιση των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη. Το πιο συχνό εύρημα στις μελέτες με επαναλαμβανόμενες δόσεις ήταν η αύξηση της πρωτογενούς σπογγώδους ουσίας στη μετάφυση των μακρών οστών στα υπό ανάπτυξη ζώα σε όλες σχεδόν τις δόσεις, ένα εύρημα το οποίο αντανάκλα τη φαρμακολογική αντιεπαναρροφητική δράση της ουσίας.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Μελέτες τερατογένεσης διεξήχθησαν σε δύο είδη, και στα δύο με υποδόρια χορήγηση. Τερατογένεση με τη μορφή εξωτερικών, σπλαγχνικών και σκελετικών δυσπλασιών παρατηρήθηκε στους επίμους σε δόσεις $\geq 0,2$ mg/kg. Δυστοκία παρατηρήθηκε στην πιο χαμηλή δόση (0,01 mg/kg σωματικού βάρους) που δοκιμάστηκε σε επίμους. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή επίδραση στο έμβρυο σε κουνέλια, παρόλο που σημειώθηκε τοξικότητα στη μητέρα σε δόσεις του 0,1 mg/kg εξαιτίας των μειωμένων επιπέδων ασβεστίου στον ορό.

Μεταλλαξιγόνο και καρκινογόνο δράση

Το zoledronic acid δεν ήταν μεταλλαξιγόνο κατά τις μελέτες μεταλλαξιογένεσης που διεξήχθησαν, ενώ οι δοκιμασίες για καρκινογένεση δεν παρείχαν αποδείξεις για καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Κιτρικό νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο. Το Aclasta δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται ενδοφλέβια με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστή φιάλη: 3 χρόνια

Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C

Από μικροβιολογική άποψη το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα οι χρόνοι για την αποθήκευσή του προς χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε 2°C - 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. Για τις συνθήκες φύλαξης του

φαρμακευτικού προϊόντος μετά το άνοιγμα, παρακαλούμε δείτε την παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

100 ml διαλύματος σε διαφανή πλαστική (κυκλοολεφινικό πολυμερές) φιάλη των κλεισμένη με επενδυμένο με φθορο-πολυμερές πώμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτυλίου και ένα πώμα από φύλλο αλουμινίου/πολυπροπυλενίου με αποσπώμενο εξάρτημα.

Το Aclasta διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία φιάλη ως μονήρη συσκευασία ή σε πολλαπλές συσκευασίες που αποτελούνται από 5 συσκευασίες η κάθε μία από τις οποίες περιέχει μία φιάλη.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Μόνο διαυγές διάλυμα, ελεύθερο από σωματίδια και δυσχρωματισμό πρέπει να χρησιμοποιείται.

Εάν διατηρηθεί στο ψυγείο, το διάλυμα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν την χορήγηση. Άσηπτες τεχνικές πρέπει να ακολουθούνται κατά την προετοιμασία της έγχυσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Ltd.
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Απριλίου 2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Απριλίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

Παράρτημα ΙΙ

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

• ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει το επιμορφωτικό πρόγραμμα το οποίο εφαρμόστηκε την εγκεκριμένη ένδειξη της θεραπείας της οστεοπόρωσης, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα, περιλαμβανομένων αυτών με ένα πρόσφατο κάταγμα ισχίου μικρής βίας. επεκτείνεται στους πιθανούς συνταγογράφους τους οποίους αφορά η νέα ένδειξη: θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Το επιμορφωτικό πρόγραμμα περιέχει τα ακόλουθα:

- Επιμορφωτικό υλικό για τον γιατρό
- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Το επιμορφωτικό υλικό για τον γιατρό θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Την Περίληψη Των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Υπενθυμιστική κάρτα με τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - ο Την ανάγκη μέτρησης της κρεατινίνης ορού πριν τη θεραπεία με Aclasta
 - ο Σύσταση να μην χρησιμοποιείται το Aclasta σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης < 35 ml/min
 - ο Αντένδειξη στην εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που θηλάζουν λόγω πιθανής ιδιότητας να προκαλεί τερατογένεση
 - ο Την ανάγκη να διασφαλισθεί η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς
 - ο Την ανάγκη να εγχύεται το Aclasta αργά για ένα διάστημα όχι μικρότερο από 15 λεπτά
 - ο Θεραπευτικό σχήμα χορήγησης μια φορά το χρόνο
 - ο Συνίσταται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του Aclasta
 - ο Την ανάγκη για κατάλληλη φυσική δραστηριότητα, αποχή από το κάπνισμα και υγιεινή διατροφή
- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Το πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή θα πρέπει να παρέχετε και να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Αντένδειξη στην εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που θηλάζουν
- Την ανάγκη για επαρκή συμπληρωματική λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D, κατάλληλη φυσική δραστηριότητα, αποχή από το κάπνισμα, και υγιεινή διατροφή
- Βασικά σημεία και συμπτώματα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών
- Πότε να αναζητηθεί επείγουσα φροντίδα από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης

• ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ

Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1. της Άδειας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά την διάρκεια κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας δεσμεύεται να διεξάγει τις μελέτες και τις επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι όπως συμφωνήθηκε στην έκδοση 006 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει επικαιροποιημένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου το οποίο θα περιέχει τη διατύπωση "άτυπα κατάγματα μηριαίου" ως δυνητικό κίνδυνο. Το Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου θα πρέπει να υποβληθεί μέχρι τις 6 Οκτωβρίου 2011.

Σύμφωνα με την Κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, το επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου.
- Εντός 60 ημερών από την λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση του κινδύνου).
- Μετά από αίτημα του Ετρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Παράρτημα ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ (ΜΕ BLUE BOX) ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΟΝΗΡΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aclasta 5 mg διάλυμα για έγχυση
Zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιάλη των 100 ml περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
1 φιάλη των 100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/308/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΜΟΝΗΡΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aclasta 5 mg διάλυμα για έγχυση
Zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιάλη περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
1 φιάλη - 100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/308/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aclasta 5 mg διάλυμα προς έγχυση
Zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιάλη των 100 ml περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
1 φιάλη των 100 ml
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 5 φιάλες, κάθε φιάλη περιέχει 100 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/308/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ.

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aclasta 5 mg διάλυμα προς έγχυση
Zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιάλη περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση

1 φιάλη - 100 ml

Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας που αποτελείται από 5 φιάλες, κάθε φιάλη περιέχει 100 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/308/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΠΕΡΙΕΚΤΗ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΤΟ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aclasta 5 mg διάλυμα για έγχυση
Zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιάλη των 100 ml περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
Πολλαπλή συσκευασία που αποτελείται από 5 φιάλες, κάθε φιάλη περιέχει 100 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/308/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Aclasta 5 mg διάλυμα για έγχυση Zoledronic acid

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό το φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Aclasta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Aclasta
3. Πώς χορηγείται το Aclasta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Aclasta
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ACLASTA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Aclasta περιέχει τη δραστική ουσία zoledronic acid. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ανδρών με οστεοπόρωση ή οστεοπόρωση που προκαλείται από θεραπεία με στεροειδή και της οστικής νόσου του Paget.

Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μια νόσος που αφορά τη λέπτυνση και την εξασθένηση των οστών και είναι συχνή σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, αλλά μπορεί επίσης να παρουσιασθεί και σε άνδρες. Στην εμμηνόπαυση, οι ωοθήκες της γυναίκας σταματούν να παράγουν οιστρογόνα, τις θηλυκές ορμόνες που βοηθούν στο να διατηρούνται τα οστά υγιή. Μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται οστική απώλεια, τα οστά γίνονται πιο αδύναμα και σπάνε πιο εύκολα. Οστεοπόρωση μπορεί επίσης να παρουσιασθεί σε άνδρες και γυναίκες εξ' αιτίας της μακροχρόνιας χρήσης στεροειδών, που μπορεί να επηρεάσουν τη στερεότητα των οστών. Πολλοί ασθενείς με οστεοπόρωση δεν εμφανίζουν κανένα απολύτως σύμπτωμα, αλλά εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο να σπάσουν κάποιο οστό καθώς η οστεοπόρωση έχει καταστήσει τα οστά τους πιο αδύναμα. Τα μειωμένα επίπεδα στην κυκλοφορία των ορμονών του φύλλου, κυρίως των οιστρογόνων τα οποία προκύπτουν από μετατροπή των ανδρογόνων, παίζουν επίσης ένα ρόλο στην περισσότερο σταδιακή απώλεια οστού που παρατηρείται στους άνδρες. Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, το Aclasta δυναμώνει το οστό με αποτέλεσμα να μειώνει την πιθανότητα σπασίματος. Το Aclasta χρησιμοποιείται επίσης σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα σπάσει το ισχίο τους σε ένα μικρό τραυματισμό όπως μια πτώση και για το λόγο αυτό διατρέχουν κίνδυνο να υποστούν επακόλουθα σπασίματα των οστών.

Νόσος του Paget των οστών

Είναι φυσιολογικό να απομακρύνεται το παλαιό οστό και να αντικαθίσταται από νέο οστικό υλικό. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αναδόμηση. Στη νόσο του Paget, ο επανασχηματισμός του οστού είναι πολύ γρήγορος και το νέο οστό σχηματίζεται με άτακτο τρόπο, γεγονός που το καθιστά πιο αδύναμο από το φυσιολογικό. Αν η νόσος αφεθεί χωρίς θεραπεία, τα οστά μπορεί να εμφανίσουν παραμορφώσεις, να γίνουν επώδυνα και να σπάσουν. Το Aclasta δρα επαναφέροντας τη διαδικασία

επαναδόμησης σε φυσιολογική κατάσταση, εξασφαλίζοντας το σχηματισμό φυσιολογικού οστού αποκαθιστώντας με αυτό τον τρόπο την αντοχή του οστού.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΤΟ ACLASTA

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας. πριν σας χορηγηθεί Aclasta.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Aclasta

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο zoledronic acid, σε άλλα διφωσφονικά ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Aclasta.
- Εάν έχετε υπασβεσταιμία (αυτό σημαίνει ότι τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά).
- Εάν είστε έγκυος.
- Εάν θηλάζετε.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Aclasta

Ενημερώστε τον ιατρό πριν σας χορηγηθεί Aclasta:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία με το Zometa, το οποίο περιέχει την ίδια δραστική ουσία με το Aclasta.
- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιο νεφρικό πρόβλημα.
- εάν δεν μπορείτε να λάβετε καθημερινά συμπληρώματα ασβεστίου.
- εάν έχετε αφαιρέσει χειρουργικά ορισμένους ή όλους τους παραθυροειδείς αδένες στο λαιμό σας.
- εάν έχουν αφαιρεθεί τμήματα του εντέρου σας.

Προτού υποβληθείτε σε θεραπεία με Aclasta πείτε στο γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν πόνο, πρήξιμο ή μούδιασμα των ούλων, της γνάθου ή και των δύο ή αν είχατε χάσει κάποιο δόντι. Προτού υποβληθείτε σε οδοντιατρική θεραπεία ή υποβληθείτε σε οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση, πείτε στο γιατρό σας ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με Aclasta.

Χρήση σε παιδιά

Το Aclasta δεν συνιστάται για κανένα άτομο κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Aclasta σε παιδιά και εφήβους δεν έχει μελετηθεί.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσηλευτή σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γνωρίζει ο γιατρός σας όλα τα φάρμακα που παίρνετε ιδιαίτερα εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι είναι επιβλαβή για τους νεφρούς σας. (π.χ. αμινογλυκοσίδες) ή διουρητικά που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση.

Χρήση του Aclasta με τροφές και ποτά

Βεβαιωθείτε ότι πίνετε αρκετά υγρά (τουλάχιστον ένα ή δύο ποτήρια) πριν και μετά τη θεραπεία με Aclasta, σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας. Αυτό θα αποτρέψει την αφυδάτωση. Μπορείτε να τρώτε κανονικά την ημέρα που λαμβάνετε τη θεραπεία με Aclasta. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς που παίρνουν διουρητικά και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Κύηση και θηλασμός

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τη χρήση του zoledronic acid σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικολογικές δράσεις στην αναπαραγωγή. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση του Aclasta σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Aclasta εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Aclasta εάν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσηλευτή σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αν αισθάνεστε ζάλη όσο παίρνετε Aclasta μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα έως ότου αισθανθείτε καλύτερα.

3. ΠΩΣ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΤΟ ACLASTA

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας δίνονται από το γιατρό ή το νοσηλευτή σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας.

Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τις λειτουργίες των νεφρών σας (επίπεδα κρεατινίνης) πριν από κάθε χορήγηση του Aclasta. Είναι σημαντικό για εσάς να πιείτε τουλάχιστον ένα ή δύο ποτήρια υγρού (όπως νερό), εντός λίγων ωρών πριν τη χορήγηση του Aclasta, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσηλευτή σας.

Οστεοπόρωση

Η συνήθης δόση είναι 5 mg χορηγούμενα ως μία έγχυση τον χρόνο στη φλέβα από τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Η έγχυση θα διαρκέσει τουλάχιστον 15 λεπτά.

Σε περίπτωση που έχετε πρόσφατα σπάσει το ισχίο σας, συνιστάται το Aclasta να χορηγείται δύο η περισσότερες εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση.

Είναι σημαντικό να λάβετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (για παράδειγμα σε δισκία) σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας.

Για την οστεοπόρωση, το Aclasta δρα για έναν χρόνο. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει πότε θα λάβετε την επόμενη δόση σας.

Νόσος του Paget

Η συνήθης δόση είναι 5 mg και σας χορηγείται ως εφάπαξ έγχυση σε μία φλέβα από το γιατρό ή το νοσηλευτή σας. Η έγχυση θα διαρκέσει το λιγότερο 15 λεπτά. Το Aclasta μπορεί να δρα για περισσότερο από έναν χρόνο και ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει αν εάν χρειάζεται να επαναλάβετε τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλέψει να πάρετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (π.χ. δισκία) τουλάχιστον για τις πρώτες δέκα ημέρες μετά τη χορήγηση του Aclasta ώστε να μην μειωθούν πάρα πολύ τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα σας κατά την περίοδο μετά την έγχυση. Ο γιατρός σας θα σας δώσει πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υπασβεσταιμία.

Εάν παραληφθεί μια δόση του Aclasta

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το νοσοκομείο όσο το δυνατόν πιο σύντομα για να προγραμματίσετε νέο ραντεβού.

Προτού διακόψετε τη θεραπεία με Aclasta

Εάν σκέφτεστε να διακόψετε τη θεραπεία με Aclasta, παρακαλείσθε να το συζητήσετε στο επόμενο ραντεβού με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί και θα αποφασίσει για πόσο διάστημα πρέπει να λάβετε θεραπεία με Aclasta.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσηλευτή σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Aclasta μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται ειδική θεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν με ορισμένες συχνότητες, οι οποίες καθορίζονται παρακάτω.

Πολύ συχνές:	Επηρεάζουν περισσότερους από 1 χρήστη στους 10
Συχνές:	Επηρεάζουν 1 ως 10 χρήστες στους 100
Όχι συχνές:	Επηρεάζουν 1 ως 10 χρήστες στους 1.000
Σπάνιες:	Επηρεάζουν 1 ως 10 χρήστες στους 10.000
Πολύ σπάνιες:	Επηρεάζουν λιγότερους από 1 χρήστες στους 10.000
Μη γνωστές:	Δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την πρώτη έγχυση είναι πολύ συχνές (παρουσιάζονται σε περισσότερο από 30% των ασθενών) αλλά είναι λιγότερο συχνές μετά τις επόμενες εγχύσεις. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως πυρετός και ρίγη, πόνος στους μυς και στις αρθρώσεις και πονοκέφαλος, παρουσιάζονται κατά τις πρώτες τρεις ημέρες μετά τη χορήγηση του Aclasta. Τα συμπτώματα είναι συνήθως ελαφριάς ως μέτριας βαρύτητας και υποχωρούν μέσα σε τρεις ημέρες. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει κάποιο ελαφρύ αναλγητικό όπως ιβουπροφαίνη ή παρακεταμόλη για να ελαττώσει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται με τις επόμενες δόσεις του Aclasta.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πυρετός

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πονοκέφαλος, ζάλη, ναυτία έμετος, διάρροια, πόνος στους μυς, πόνος στα κόκαλα και/ή τις αρθρώσεις, πόνος στην πλάτη, τα χέρια ή τα πόδια, συμπτώματα σαν της γρίπης, (π.χ. κόπωση, ρίγη, πόνος στις αρθρώσεις και τους μυς) ρίγη, αίσθημα κόπωσης και έλλειψη ενδιαφέροντος, αδυναμία, πόνος, αδιαθεσία, δερματικές αντιδράσεις όπως ερυθρότητα, οίδημα, και/ή πόνο στο σημείο της έγχυσης.

Στους ασθενείς με νόσο του Paget συμπτώματα εξαιτίας χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, όπως μυϊκοί σπασμοί ή μούδιασμα ή αίσθημα καύσου ιδιαίτερα στην περιοχή γύρω από το στόμα.

Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή) έχει παρουσιαστεί σε ασθενείς που ελάμβαναν Aclasta για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Δεν είναι ξεκάθαρο προς το παρόν αν το Aclasta προκαλεί αυτό τον ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό αλλά αν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα μετά τη λήψη του Aclasta θα πρέπει να το αναφέρετε στο γιατρό σας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Γρίπη, λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, απώλεια της όρεξης, αϋπνία, υπνηλία που μπορεί να περιλαμβάνει ελαττωμένη εγρήγορση και επαγρύπνηση, αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή μούδιασμα, υπερβολική κούραση, τρεμούλα, προσωρινή απώλεια συνείδησης, οφθαλμική λοίμωξη ή ερεθισμός ή φλεγμονή με πόνο και ερυθρότητα, ευαισθησία των οφθαλμών στο φως, αίσθημα περιστροφής, αυξημένη αρτηριακή πίεση, έξαψη, βήχας δύσπνοια, ανακάτεμα στο στομάχι, πόνος στην κοιλιά, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, καούρα, δερματικό εξάνθημα, υπερβολική εφίδρωση, φαγούρα, ερυθρότητα του δέρματος πόνος στον αυχένα, δυσκαμψία στους μυς τα οστά και/ή τις αρθρώσεις, οίδημα των αρθρώσεων μυϊκοί σπασμοί, πόνος στον ώμο, πόνος στους μυς του θώρακα και τα πλευρά, φλεγμονή των αρθρώσεων, μυϊκή

αδυναμία, μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας, μη φυσιολογική συχνουρία, οίδημα των χεριών των αστραγάλων ή των ποδιών, δίψα, οδονταλγία, διαταραχές της γεύσης.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί (συχνότητα μη γνωστή): Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ζάλη και δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και το λαιμό, ελαττωμένη αρτηριακή πίεση, πόνος στο στόμα, τα δόντια και τη γνάθο, οίδημα ή πληγές στο εσωτερικό του στόματος, μούδιασμα ή ένα αίσθημα βάρους στη γνάθο, ή χαλάρωση ενός δοντιού, νεφρική διαταραχή (π.χ. ελαττωμένη απέκκριση ούρων) αφυδάτωση επακόλουθη σε συμπτώματα που ακολουθούν τη χορήγηση όπως πυρετός, έμετος και διάρροια.

Μη σύνηθες κάταγμα του μηριαίου οστού, ιδιαίτερα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία για οστεοπόρωση, μπορεί να εμφανισθεί σπάνια. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νιώσετε πόνο, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή στη βουβωνική σας χώρα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρώιμη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού.

Εάν εμφανίσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ACLASTA

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσηλευτής σας γνωρίζει πώς να φυλάξει σωστά το Aclasta.

- Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Aclasta μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ».
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για την κλειστή φιάλη.
- Μετά το άνοιγμα της φιάλης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως για να αποφευχθεί μικροβιακή μόλυνση. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος φύλαξης της ανοικτής φιάλης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε 2°C - 8°C. Αφήστε το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Aclasta

- Η δραστική ουσία είναι το zoledronic acid. Κάθε φιάλη με 100 ml διαλύματος περιέχει 5 mg zoledronic acid άνυδρο (ως μονοϋδρικό).
- Ένα ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid άνυδρο (ως μονοϋδρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Aclasta και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Aclasta είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα. Διατίθεται σε πλαστικές φιάλες των 100 ml ως έτοιμο για χρήση διάλυμα προς έγχυση. Κυκλοφορεί σε συσκευασίες που περιέχουν μία φιάλη ως μονήρη συσκευασία ή σε πολλαπλές συσκευασίες που αποτελούνται από 5 συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει μία φιάλη. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

Novartis Pharma GmbH
Roonstra?e 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Τέλ/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.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
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 6 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης (βλ. παράγραφο 3).

Τρόπος παρασκευής και χορήγησης του Aclasta

- Το Aclasta 5mg διάλυμα για έγχυση είναι έτοιμο για χρήση.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Μόνο διαυγές διάλυμα, ελεύθερο από σωματίδια και δυσχρωματισμό πρέπει να χρησιμοποιείται. Το Aclasta δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται ενδοφλέβια με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν και πρέπει να χορηγείται με χωριστή ανοικτή γραμμή έγχυσης υπό σταθερό ρυθμό έγχυσης. Ο χρόνος έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 15 λεπτά. Το Aclasta δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο. Εάν διατηρηθεί στο ψυγείο, το διάλυμα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση. Άσηπτες τεχνικές πρέπει να ακολουθούνται κατά την προετοιμασία της έγχυσης. Η έγχυση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

Πως να φυλάσσετε το Aclasta

- Φυλάξτε το σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε το Aclasta μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη φιάλη.
- Η κλειστή φιάλη δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.
- Μετά το άνοιγμα της φιάλης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως για να αποφευχθεί μικροβιακή μόλυνση. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι για την αποθήκευσή του προς χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε 2°C - 8°C. Το διάλυμα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση.

Παράρτημα IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Aclasta

Τα διφωσφονικά άλατα είναι φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και την πρόληψη οστικών διαταραχών (μεταξύ άλλων και της υπερασβεσταιμίας), για την πρόληψη οστικών προβλημάτων σε ασθενείς με καρκίνο, για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και της νόσου του Paget.

Μετά από εξέταση που διενήργησε η ομάδα εργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) το 2008, εξήχθη το συμπέρασμα ότι στις πληροφορίες όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλενδρονικό οξύ και κυκλοφορούν στην Ευρώπη πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση σχετικά με τα άτυπα κατάγματα κοπώσεως του εγγύς μηριαίου άξονα. Το συγκεκριμένο ζήτημα εξετάστηκε εκ νέου από την PhVWP τον Απρίλιο του 2010, καθώς αναφέρθηκαν περιστατικά τα οποία, συσχετιζόμενα με άλλα διφωσφονικά άλατα, υποστηρίζουν την άποψη ότι τα άτυπα κατάγματα κοπώσεως οφείλονται στην επίδραση των διφωσφονικών αλάτων.

Ακολουθώντας των συζητήσεων της PhVWP, των νέων δεδομένων από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και των εκθέσεων από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, που υποδεικνύουν ότι τα άτυπα κατάγματα κοπώσεως ενδέχεται να οφείλονται στην επίδραση των διφωσφονικών αλάτων, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν διφωσφονικά άλατα και παρέπεμψε το ζήτημα στη CHMP, για να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με τα μέτρα που απαιτούνται για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χρήσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και σχετικά με την ενδεχόμενη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας.

Η CHMP εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα από μη κλινικές και ιστολογικές μελέτες, συναφείς κλινικές δοκιμές, επιδημιολογικές μελέτες, εκθέσεις από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία.

Μη κλινικά δεδομένα

Παρότι τα στοιχεία που προέκυψαν από τις προκλινικές μελέτες σχετικά με τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων λόγω θεραπείας με διφωσφονικά άλατα ήταν περιορισμένα, ορισμένες από αυτές κατέδειξαν ότι η καταστολή του μεταβολισμού των οστών μέσω των διφωσφονικών αλάτων ενδέχεται να αυξάνει τη συσσώρευση μικροφθορών και τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές στις βιο-μηχανικές ιδιότητες των οστών (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του αλενδρονικού οξέος στα οστά δεν παρατηρήθηκαν σε όλες τις προκλινικές μελέτες (Burr et al²).

¹ **Brennan O et al** The effects of estrogen deficiency and bisphosphonate treatment on tissue mineralisation and stiffness in an ovine model of osteoporosis. 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. 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. 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. 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. 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. J Orthop Res 2009, 27: 1288-1292

Ορισμός των άτυπων καταγμάτων του μηρού

Η ειδική ομάδα της Αμερικανικής Εταιρείας Οστικών Ερευνών (American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)) για τα άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και τα κατάγματα διάφυσης του μηριαίου οστού έχει προσδιορίσει τα μείζονα και ελάσσονα χαρακτηριστικά των άτυπων καταγμάτων του μηρού (Shane et al, 2010³) και εισηγήθηκε ότι για να χαρακτηριστεί ένα κάταγμα ως άτυπο κάταγμα του μηρού πρέπει να συντρέχουν όλα τα μείζονα χαρακτηριστικά, καθώς τα ελάσσονα χαρακτηριστικά περιγράφονται με συχνά σε περιστατικά άτυπων καταγμάτων του μηρού, χωρίς όμως να παρατηρούνται σε όλους τους ασθενείς.

Βάσει των λίγων αυθόρμητων αναφορών περί συντριπτικών άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού που σχετίζονται με διφωσφονικά άλατα, μιας δημοσιευμένης αναφοράς περιστατικού (Schneider, 2006⁴), όπως και των προκαταρκτικών δεδομένων που παρουσιάστηκαν στη συνεδρίαση της ASBMR τον Οκτώβριο (Nitcher et al, 2010⁵), η CHMP, στο πλαίσιο της αξιολόγησης που διενήργησε, συμφώνησε με τον τροποποιημένο ορισμό, ήτοι "μη συντριπτικό" είναι ένα ελάσσον κάταγμα και όχι ένα μείζον άτυπο κάταγμα του μηριαίου οστού.

Μηχανισμός άτυπων καταγμάτων

Ο(Οι) μηχανισμός(οί) ανάπτυξης άτυπων καταγμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα δεν είναι γνωστός(οί). Ωστόσο, αρκετοί είναι οι πιθανοί μηχανισμοί άτυπων καταγμάτων που σχετίζονται με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων. Ο πιθανότερος μηχανισμός είναι η καταστολή του μεταβολισμού των οστών που έχει ως αποτέλεσμα την έμμεση γήρανση του οστού και την καθυστέρηση ή την παρεμπόδιση της επιδιόρθωσης των φυσικών καταγμάτων κοπώσεως, παρότι οι αποδείξεις δεν είναι αδιαμφισβήτητες.

Επιδημιολογικές μελέτες

Ενώ ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες υποδηλώνουν ότι τα υποτροχαντήρια και μηριαία οστικά κατάγματα ενδέχεται να είναι φυσιολογικά οστεοπορωτικά κατάγματα (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), άλλες μελέτες υποδηλώνουν ότι η μακροχρόνια χρήση διφωσφονικών αλάτων ενδεχομένως αυξάνει τον κίνδυνο υποτροχαντήριων και μηριαίων οστικών καταγμάτων (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang & Bhattacharyya, 2011¹⁰). Όμως, οι μελέτες αυτές δεν αφορούν ειδικά τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού διότι δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το ακτινογραφικό πρότυπο του κατάγματος.

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. *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. *Geriatrics* 2006, 61: 31-33

⁵ **Nitcher J et al** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010, διατίθεται στον δικτυακό τόπο <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Προσπελάθηκε στις 5 Απριλίου 2011

⁶ **Abrahamsen B et al** Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *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. *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. *Osteoporos 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. *JAMA* 2011, 305:783-789

¹⁰ **Wang Z & Bhattacharyya T** Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011, DOI 10.1002/jbmr.233

Οι αποδείξεις από τις μελέτες που παρέχουν συγκεκριμένες πληροφορίες για τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού βάσει ακτινογραφιών υποδεικνύουν ότι τα εν λόγω κατάγματα ενδέχεται να έχουν αιτιολογική συνάφεια με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων. Οι συγκριτικές μελέτες έναντι ομάδας μαρτύρων αναφέρουν σημαντικό συσχετισμό μεταξύ του προτύπου άτυπων μηριαίων καταγμάτων και της χρήσης διφωσφονικών αλάτων (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). Άλλες μελέτες με ακτινογραφικές αποδείξεις υποδεικνύουν επίσης αυξημένη συχνότητα εμφάνισης άτυπων μηριαίων καταγμάτων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφωσφονικά άλατα σε σύγκριση με ασθενείς που δεν εκτέθηκαν σε αυτά, η οποία συχνότητα ενδέχεται να αυξάνεται περαιτέρω ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά άλατα (Dell et al, 2010¹³, Schilcher et al, 2009¹⁴).

Εκθέσεις από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας

Ο αριθμός των εκθέσεων από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τα πιθανά άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού για τα οποία υπάρχει υποψία ότι σχετίζονται με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων έχει αυξηθεί μετά από την επανεξέταση που διενήργησε η PhVWP το 2008. Παρά τη διαρκή αναφορά υψηλότερου αριθμού πιθανών άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού που σχετίζονται με τη χρήση του αλενδρονικού οξέος στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, οι εκθέσεις από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας αναφέρουν περιστατικά και για άλλα διφωσφονικά άλατα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης (ετιδρονικό οξύ, ιβανδρονικό οξύ, ρισεδρονικό οξύ και ζολεδρονάτη), καθώς επίσης και της νόσου του Paget (ζολεδρονάτη) και των ογκολογικών ενδείξεων (ιβανδρονικό οξύ, παμιδρονικό οξύ και ζολεδρονάτη), υποδεικνύοντας ότι τα εν λόγω κατάγματα ενδέχεται να οφείλονται στην επίδραση των διφωσφονικών αλάτων. Η έλλειψη εκθέσεων για τα υπόλοιπα διφωσφονικά άλατα, δηλαδή το κλοδρονικό οξύ, το νεριδρονικό οξύ και το τιλουδρονικό οξύ, ενδέχεται να οφείλεται στον μικρότερο βαθμό έκθεσης στα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα σε σύγκριση με άλλα διφωσφονικά άλατα και η μη ύπαρξη συσχετισμού είναι πιθανή.

Επί του παρόντος, οι αποδείξεις από τη βιβλιογραφία και από αυθόρμητες αναφορές για τη στήριξη του συσχετισμού μεταξύ των διφωσφονικών αλάτων και των άτυπων καταγμάτων σε άλλα σημεία πέραν του μηρού είναι περιορισμένες. Η έλλειψη αποδείξεων ενδέχεται να οφείλεται στην έλλειψη αναγνώρισης και αναφοράς άτυπων καταγμάτων που οφείλονται στη χρήση διφωσφονικών αλάτων σε άλλα σημεία πέραν του μηρού. Επίσης, είναι πιθανόν τα χαρακτηριστικά του μηριαίου οστού, ως του μείζονος οστού μεταφοράς του βάρους του σώματος, να είναι μοναδικά, γεγονός που συνεπάγεται ότι τα άτυπα κατάγματα μπορεί να εμφανίζονται μόνο στο συγκεκριμένο σημείο. Ο δυνητικός κίνδυνος άτυπων καταγμάτων σε σημεία πέραν του μηρού βρίσκεται υπό εξέταση.

Παράγοντες κινδύνου

Αρκετοί είναι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου που έχουν προταθεί για την ερμηνεία των άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού και που σχετίζονται με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων. Η μακροχρόνια χρήση διφωσφονικών αλάτων θεωρείται ότι αποτελεί τον βασικό παράγοντα κινδύνου για τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου. Ωστόσο, η βέλτιστη διάρκεια χρήσης διφωσφονικών αλάτων για την οστεοπόρωση δεν είναι γνωστή. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος πειστικές αποδείξεις

¹¹ **Lenart BA et al** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporosis Int* 2009, 20: 1353-1362

¹² **Isaacs JD et al** Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *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. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010, Διαθέσιμο στον δικτυακό τόπο

<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Προσπελάθηκε στις 15 Φεβρουαρίου 2011

¹⁴ **Schilcher J et al** Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. *Acta Orthopaedica* 2009, 80: 413-415

σχετικά με την αξία της διακοπής της θεραπείας με διφωσφονικά άλατα. Τα γλυκοκορτικοειδή και οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων έχουν αναγνωρισθεί ως πιθανοί σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για άτυπα κατάγματα του μηριαίου. Η συντρέχουσα θεραπεία με άλλα φάρμακα κατά της αποδόμησης, όπως η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και η ραλοξιφένη, έχουν προταθεί ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου. Εκτός από την οστεοπόρωση, οι συχνότερες συννοσηρότητες σε ασθενείς με άτυπα κατάγματα μηριαίου είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή το άσθμα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο διαβήτης.

Γενικό πόρισμα

Λαμβανομένων υπόψη όλων των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP απεφάνθη ότι η χρήση διφωσφονικών αλάτων μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε τη συμπερίληψη των ακόλουθων στοιχείων στις πληροφορίες του προϊόντος για όλα τα διφωσφονικά άλατα:

- Προσθήκη προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ (Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση) η οποία να αντανακλά τον εν λόγω κίνδυνο, τα βασικά χαρακτηριστικά των εν λόγω καταγμάτων και τη δυνητική ανάγκη για διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση υποψίας κατάγματος
- Προσθήκη σχετικά με τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου στην παράγραφο 4.8 (Ανεπιθύμητες ενέργειες) της ΠΧΠ, καθώς και δήλωση ότι η εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί χαρακτηριστικό όλων των διφωσφονικών αλάτων.

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη αποδείξεων σχετικά με τη βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά άλατα για την οστεοπόρωση και ότι η διάρκεια της θεραπείας αποτελεί παράγοντα κινδύνου άτυπων καταγμάτων του μηριαίου, η CHMP εισηγήθηκε επίσης την προσθήκη στοιχείων, στην παράγραφο 4.2 των πληροφοριών του προϊόντος για τα διφωσφονικά άλατα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, σχετικά με την ανάγκη περιοδικής αξιολόγησης της αναγκαιότητας συνέχισης της θεραπείας με διφωσφονικά άλατα, ειδικότερα μετά από 5 χρόνια θεραπείας, για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Η CHMP απεφάνθη ότι τα ευρήματα της εν λόγω επανεξέτασης δεν μεταβάλλουν τη συνολική σχέση οφέλους/κινδύνου των μεμονωμένων διφωσφονικών αλάτων στις εγκεκριμένες ενδείξεις τους.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία για το Aclasta σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η οποία κινήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή
- Η επιτροπή έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν (προκλινικές, κλινικές, επιδημιολογικές μελέτες, εκθέσεις από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, δημοσιευμένη βιβλιογραφία) σχετικά με τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου λόγω χρήσης διφωσφονικών αλάτων
- Σύμφωνα με τις διαθέσιμες αποδείξεις, κυρίως από τις επιδημιολογικές μελέτες και τις εκθέσεις από το στάδιο που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, η επιτροπή απεφάνθη ότι η χρήση διφωσφονικών αλάτων ενδέχεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου. Επίσης, η CHMP απεφάνθη ότι ο κύριος παράγοντας κινδύνου που σχετίζεται με τα εν λόγω κατάγματα φαίνεται να είναι η μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά άλατα.
- Η επιτροπή απεφάνθη ότι στις πληροφορίες προϊόντος όλων των διφωσφονικών αλάτων πρέπει να συμπεριληφθεί προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4 σχετικά με τον κίνδυνο άτυπων καταγμάτων του μηριαίου και ότι η εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί και στην

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για το Aclasta (βλ. Παράρτημα I), του οποίου η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα I και III B και υπόκεινται στους όρους που ορίζονται στο Παράρτημα II της παρούσας γνώμης.

-