

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 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 (ως 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 ενήλικες 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 ενήλικες άνδρες

που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Θεραπεία της οστικής νόσου του Paget σε ενήλικες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι πριν από τη χορήγηση του Aclasta. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ηλικιωμένους ( $\geq 65$  ετών) και για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά.

Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του Aclasta.

#### Οστεοπόρωση

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 τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος (βλ. παράγραφο 5.1). Σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου μικρής βίας, συνιστάται μία δόση εφόδου βιταμίνης D 50.000 έως 125.000 IU χορηγούμενη από το στόματος ή ενδομυϊκά πριν από την πρώτη έγχυση του Aclasta.

#### Νόσος Paget

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. Σε ασθενείς με νόσο Paget, γίνεται ιδιαίτερη σύσταση να διασφαλίζεται πρόσληψη κατάλληλου συμπληρώματος ασβεστίου αντιστοίχου με τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δις ημερησίως επί τουλάχιστον 10 ημέρες μετά την χορήγηση του Aclasta (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανάληψη της θεραπείας της νόσου του Paget: Μετά την αρχική θεραπεία με Aclasta για νόσο του Paget παρατηρείται παρατεταμένο διάστημα ύφεσης της νόσου σε ασθενείς με ανταπόκριση. Η επανάληψη της θεραπείας συνιστάται σε μια πρόσθετη ενδοφλέβια έγχυση 5 mg Aclasta μετά από διάστημα ενός έτους ή μεγαλύτερο από την αρχική θεραπεία σε ασθενείς που έχουν υποτροπιάσει. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για επανάληψη της θεραπείας της νόσου Paget (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Το Aclasta αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 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 ( $\geq$ 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*

Το Aclasta δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά κάτω των 5 ετών. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά ηλικίας 5 έως 17 ετών περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

#### Τρόπος χορήγησης

##### *Ενδοφλέβια χρήση.*

Το Aclasta χορηγείται μέσω ανοικτής γραμμής έγχυσης και βραδέως 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.

Στους ασθενείς υπό θεραπεία με Aclasta θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε οποιαδήποτε διφωσφονικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα

που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Ασθενείς με υπασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Νεφρική λειτουργία

Η χρήση του Aclasta σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min) αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας στον πληθυσμό αυτό.

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 δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από εφάπαξ χορήγηση. 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 υπολογίζεται με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault πριν από κάθε χορήγηση του Aclasta.
- 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).

##### Υπασβεστιαμία

Προϋπάρχουσα υπασβεστιαμία 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 δυσασπορρόφηση 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 υπασβεστιαμία, 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 υπασβεστιαμίας 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 ζολεδρονικού οξέος (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Οστεονέκρωση της γνάθου

Οστεονέκρωση της γνάθου έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς που λάμβαναν Aclasta (zoledronic acid) για οστεοπόρωση (βλ. παράγραφο 4.8).

Η έναρξη της θεραπείας ή ένας νέος κύκλος θεραπείας θα πρέπει να καθυστερούν σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοικτές βλάβες των μαλακών ιστών του στόματος. Συνιστάται προληπτική οδοντιατρική εξέταση και εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσεως οφέλους-κινδύνου πριν από τη θεραπεία με Aclasta σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Κατά την αξιολόγηση του κινδύνου που διατρέχει ένας ασθενής να αναπτύξει οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη τα εξής:

- Η δραστηριότητα του φαρμακευτικού προϊόντος που αναστέλλει την οστική επαναρρόφηση (υψηλότερος κίνδυνος για τους πολύ ισχυρούς παράγοντες), η οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για την παρεντερική χορήγηση) και η αθροιστική δόση της θεραπείας για την οστική επαναρρόφηση.
- Καρκίνος, συννοσηρότητες (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήξης, λοίμωξη), κάπνισμα.
- Συγχορηγούμενες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς της αγγειογένεσης, ιστορικό οδοντιατρικής πάθησης, ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και το λαιμό.
- Πτωχή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, κακή εφαρμογή οδοντοστοιχιών, ιστορικό οδοντιατρικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις, π.χ. εξαγωγές δοντιών.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παροτρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται στους καθιερωμένους οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως κινητικότητα δοντιών, πόνος ή οίδημα, μη επούλωση των ελκών ή έκκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με zoledronic acid. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις θα πρέπει να γίνονται με προσοχή και να αποφεύγονται κοντά στη θεραπεία με zoledronic acid.

Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει καθορίζεται σε στενή συνεργασία του θεράποντος γιατρού με έναν οδοντίατρο ή στοματοχειρουργό με εμπειρία στην οστεονέκρωση της γνάθου. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με zoledronic acid έως ότου υποχωρήσει η κατάσταση και αντιμετωπισθούν κατά το δυνατόν οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου.

#### Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

#### Ατυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Ατυπα 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. Πτώχη 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.

#### Αντιδράσεις οξείας φάσης

Έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις οξείας φάσης (APRs) ή συμπτώματα μετά τη δόση όπως πυρετός, μυαλγία, γριπώδη συμπτώματα, αρθραλγία και κεφαλαλγία, η πλειοψηφία των οποίων συνέβη εντός τριών ημερών μετά τη χορήγηση του Aclasta.

Οι APRs είναι μερικές φορές σοβαρές ή παρατεταμένης διάρκειας. Η επίπτωση των συμπτωμάτων μετά τη δόση μπορεί να μειωθεί με τη χορήγηση παρακεταμόλης ή ιβουπροφαίνης σε σύντομο διάστημα μετά τη χορήγηση του Aclasta. Είναι επίσης σκόπιμο να αναβληθεί η θεραπεία εάν ο ασθενής είναι κλινικά ασταθής λόγω οξείας ιατρικής πάθησης και μια APR μπορεί να του δημιουργήσει πρόβλημα (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Γενικά

Υπάρχουν διαθέσιμα για ογκολογικές ενδείξεις και άλλα προϊόντα που περιέχουν zoledronic acid ως δραστική ουσία. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Aclasta δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με τέτοια προϊόντα ή με οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό, διότι οι συνδυαστικές επιδράσεις αυτών των παραγόντων είναι άγνωστες.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) στα 100 ml του φιαλιδίου του Aclasta, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων 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 φαρμακευτικών προϊόντων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες.

Το zoledronic acid αποβάλλεται με νεφρική απέκκριση. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν το zoledronic acid 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**

### Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Το Aclasta δεν συνιστάται για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

### Κύηση

Το Aclasta αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). 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

Το Aclasta αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι άγνωστο εάν το zoledronic acid απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

### 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 θεωρείται ότι σχετίζονται με την αναστολή την κινητοποίησης του σκελετικού ασβεστίου που κατέληξε σε περιγεννητική υπασβεστιαμία, μια ενέργεια της κατηγορίας των διφοσφονικών, 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 μηχανημάτων**

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ζάλη μπορούν να επιδράσουν στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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: πυρεξία (17,1%), μυαλγία (7,8%), γριπώδης συνδρομή (6,7%), αρθραλγία (4,8%) και κεφαλαλγία (5,1%), βλέπε «αντιδράσεις οξείας φάσης» παρακάτω.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και την κατηγορία συχνότητας κατά MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με τη 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

<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Γρίπη, ρινοφαρυγγίτιδα
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Αναιμία
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	<i>Μη γνωστές**</i>	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένων σπάνιων περιστατικών βρογχόσπασμου, κνίδωσης, και αγγειοοιδήματος και πολύ σπάνια περιστατικά αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	<i>Συχνές</i>	Υπασβεστιαιμία*
	<i>Όχι συχνές</i>	Μειωμένη όρεξη
	<i>Σπάνιες</i>	Υποφωσφαταιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Αϋπνία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	<i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i>	Κεφαλαλγία, ζάλη Λήθαργος, παραισθησία, υπνηλία, τρόμος, συγκοπή, δυσγευσία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	<i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> <i>Σπάνιες</i> <i>Μη γνωστές**</i>	Υπεραιμία του οφθαλμού Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού Ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα, ιρίτιδα Σκληρίτιδα και παροφθαλμία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Ίλιγγος
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	<i>Συχνές</i>	Κολπική μαρμαρυγή
	<i>Όχι συχνές</i>	Αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	<i>Όχι συχνές</i> <i>Μη γνωστές**</i>	Υπέρταση έξαψη Υπόταση (μερικοί από τους ασθενείς είχαν υποκείμενους παράγοντες κινδύνου)
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Βήχας, δύσπνοια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	<i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i>	Ναυτία, έμετος, διάρροια Δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακό άλγος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, οισοφαγίτιδα οδονταλγία, γαστρίτιδα <sup>#</sup>
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνησμός, ερύθημα



<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	<i>Συχνές</i>	Μυαλγία, αρθραλγία, οστικός πόνος, οσφυαλγία, πόνος στα άκρα
	<i>Όχι συχνές</i>	Αυχέναλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, μυοσκελετικός πόνος, δυσκαμψία άρθρωσης, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία
	<i>Σπάνιες</i>	Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου† (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών)
	<i>Πολύ σπάνιες</i>	Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών αλάτων)
	<i>Μη γνωστές**</i>	Οστεονέκρωση της γνάθου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Ενέργειες της κατηγορίας)
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	<i>Όχι συχνές</i>	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, πολουρία, πρωτεϊνουρία
	<i>Μη γνωστές**</i>	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)
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	<i>Πολύ συχνές</i>	Πυρεξία
	<i>Συχνές</i>	Γριπώδης συνδρομή, ρίγη, κόπωση, εξασθένιση, πόνος, αίσθημα κακουχίας, αντίδραση της θέσης έγχυσης, αντίδραση οξείας φάσης, θωρακικό άλγος μη καρδιακό
	<i>Όχι συχνές</i>	Περιφερικό οίδημα, δίψα, αντίδραση οξείας φάσης, θωρακικό άλγος μη καρδιακό
	<i>Μη γνωστές**</i>	Αφυδάτωση επακόλουθη των αντιδράσεων οξείας φάσης (συμπτώματα μετά τη χορήγηση της δόσης όπως πυρεξία, έμετος και διάρροια)
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	<i>Συχνές</i>	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη
	<i>Όχι συχνές</i>	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.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Κολπική μαρμαρυγή

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

### Ανεπιθύμητες 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 ελάμβανε 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.

#### Υπασβεστιαμία

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 υπασβεστιαμίας.

Σε μελέτες για τη νόσο 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*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την οστική επαναρρόφηση, συμπεριλαμβανομένου του zoledronic acid (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. Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί με το Aclasta μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

### *Αντιδράσεις οξείας φάσης*

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν αντιδράσεις οξείας φάσης ή συμπτώματα μετά τη δόση (συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιπτώσεων) μετά τη χορήγηση του Aclasta είναι οι εξής (συχνότητες που προκύπτουν από μελέτη για θεραπεία της μετα-εμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης): πυρετός (18,1%), μυαλγία (9,4%), γριπώδη συμπτώματα (7,8%), αρθραλγία (6,8%) και κεφαλαλγία (6,5%), η πλειοψηφία των οποίων συνέβη εντός 3 ημερών μετά τη χορήγηση του Aclasta. Η πλειοψηφία αυτών των συμπτωμάτων ήταν ήπιας έως μέτριας φύσης και επιλύθηκαν εντός 3 ημερών από την εκδήλωση. Η επίπτωση αυτών των συμπτωμάτων μειώθηκε με τις επακόλουθες ετήσιες δόσεις Aclasta. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν χαμηλότερο σε μια μικρότερη μελέτη (19,5%, 10,4%, 10,7% μετά την πρώτη, δεύτερη και τρίτη έγχυση, αντίστοιχα) όπου χρησιμοποιήθηκε κατά των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **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 υπασβεστιαϊμία, 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 επιδράσεις

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

Ο κύριος μοριακός στόχος του zoledronic acid στον οστεοκλάστη είναι το ένζυμο συνθετάση του πυροφοσφορικού φαρνεσιλίου. Η μακρά διάρκεια δράσης του zoledronic acid είναι χαρακτηριστική της υψηλής συγγένειας του, προς την ενεργή θέση της συνθετάσης του πυροφοσφορικού 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 καταδείχθηκαν 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 επιτράπη 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 επιτράπη 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 μετεμνηνοπαυσιακές 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 προπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (P1NP) ορού και τα C-τελοπεπτίδια (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 προεμνηνοπαυσιακού 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 κλινοστατισμού 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 κλινοστατισμού 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 παρακολούθηθηκαν για 2 έτη κατά μέσο όρο στην υπό μελέτη θεραπεία (Aclasta). 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 περιστατικού (%)	Εικονικό φάρμακο (N=1.062) ποσοστό περιστατικού (%)	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<sup>ο</sup> 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 ( $\leq 3$  μήνες έναντι  $\geq 3$  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 153 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Aclasta και τους 115 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με risedronate και οι οποίοι εισήχθησαν σε μια παρατεταμένη μελέτη παρακολούθησης μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 3,8 ετών από το χρόνο χορήγησης, το ποσοστό των ασθενών που τερμάτισαν την Περίοδο Παρατεταμένης Παρακολούθησης λόγω ανάγκης επανάλιψης της θεραπείας (κλινική απόφαση) ήταν υψηλότερο στο risedronate (48 ασθενείς ή 41,7%) συγκριτικά με το zoledronic acid (11 ασθενείς ή 7,2%). Ο μέσος χρόνος τερματισμού της Περιόδου Παρατεταμένης Παρακολούθησης λόγω ανάγκης επανάλιψης της θεραπείας της νόσου Paget από την αρχική δόση ήταν μεγαλύτερος για το zoledronic acid (7,7 έτη) απ' ό,τι για το risedronate (5,1 έτη).

Έξι ασθενείς στους οποίους επετεύχθη θεραπευτική ανταπόκριση 6 μήνες μετά τη θεραπεία με Aclasta και αργότερα παρουσίασαν υποτροπή της νόσου κατά την περίοδο παρατεταμένης παρακολούθησης έλαβαν επανάλιψη της θεραπείας με Aclasta μετά από μέσο χρονικό διάστημα



6,5 ετών από την αρχική θεραπεία έως την επανάληψη της θεραπείας. Πέντε από τους 6 ασθενείς είχαν SAP εντός των φυσιολογικών ορίων τον μήνα 6 (Μεταφορά Τελευταίας Παρατήρησης, LOCF).

Ύστερα 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.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 5 έως 17 ετών θεραπευόμενους με γλυκοκορτικοειδή που είχαν μειωμένη οστική πυκνότητα (τιμή Z-score οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης  $-0,5$  ή μικρότερη) και κάταγμα χαμηλής βίας. Ο πληθυσμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκε στη μελέτη αυτή (πληθυσμός ITT) περιελάμβανε ασθενείς με αρκετούς υποτύπους ρευματικών παθήσεων, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ή μυϊκή δυστροφία του Duchenne. Η μελέτη σχεδιάστηκε να περιλαμβάνει 92 ασθενείς, ωστόσο εντάχθηκαν μόνο 34 ασθενείς και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε δύο φορές το χρόνο μία έγχυση zoledronic acid 0,05 mg/kg (μέγιστη δόση 5 mg) είτε εικονικό φάρμακο για ένα έτος. Απαιτήθηκε να λάβουν όλοι οι ασθενείς βασική θεραπεία με βιταμίνη D και ασβέστιο.

Η έγχυση με zoledronic acid είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της τιμής Z-score οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης με μέση διαφορά ελαχίστων τετραγώνων (LS) κατά 0,41 το μήνα 12 ως προς την αρχική τιμή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI: 0,02, 0,81, 18 και 16 ασθενείς αντίστοιχα). Μετά από 6 μήνες θεραπείας δεν ήταν εμφανής καμία επίδραση στην τιμή Z-score οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Τον μήνα 12, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ( $p < 0,05$ ) μείωση τριών δεικτών οστικού μεταβολισμού (P1NP, BSAP, NTX) στην ομάδα του zoledronic acid σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συνολική οστική περιεκτικότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με zoledronic acid έναντι εικονικού φαρμάκου στους 6 ή 12 μήνες. Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να αποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ αλλαγών οστικής πυκνότητας και πρόληψης κατάγματος σε παιδιά με αναπτυσσόμενους σκελετούς.

Στην ομάδα που έλαβε zoledronic acid δεν παρατηρήθηκαν νέα σπονδυλικά κατάγματα σε σύγκριση με δύο νέα κατάγματα στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την έγχυση με zoledronic acid ήταν αρθραλγία (28%), πυρεξία (22%), έμετος (22%), κεφαλαλγία (22%), ναυτία (17%), μυαλγία (17%), άλγος (17%), διάρροια (11%), και υπασβεστιαμία (11%).

Περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα του zoledronic acid από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5 [27,8%] ασθενείς έναντι 1 [6,3%] ασθενούς).

Στην 12μηνη επέκταση με ανοικτή επισήμανση της προαναφερθείσας μελέτης, δεν παρατηρήθηκαν νέα κλινικά κατάγματα. Ωστόσο, 2 ασθενείς, ένας σε κάθε μία από τις βασικές ομάδες θεραπείας της μελέτης (ομάδα zoledronic acid: 1/9, 11,1% και ομάδα εικονικού φαρμάκου: 1/14, 7,1%), είχαν νέα μορφομετρικά σπονδυλικά κατάγματα. Δεν υπήρχαν νέα ευρήματα ασφάλειας.

Από τις μελέτες αυτές δεν μπορούν να καθοριστούν δεδομένα μακροπρόθεσμης ασφάλειας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Aclasta σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην οστική νόσο του Paget, στην οστεοπόρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα, στην οστεοπόρωση σε άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα και στην 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.

### Κατανομή

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.

### Αποβολή

Χορηγούμενο ενδοφλεβίως, το zoledronic acid απεκκρίνεται μέσω μιας 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.

### Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

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 φαρμακευτικών προϊόντων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες.

### Ειδικοί πληθυσμοί (βλ. παράγραφο 4.2)

#### Νεφρική δυσλειτουργία

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  $84 \pm 29$  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. Η χρήση του Aclasta σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min) αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας 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 επίμυες 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 επίμυες 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 επίμυες και τους σκύλους αντίστοιχα, μόνο η χορήγηση δόσεων 0,01 mg/kg και 0,005 mg/kg στους επίμυες 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 μετάφωση των μακρών οστών στα υπό ανάπτυξη ζώα σε όλες σχεδόν τις δόσεις, ένα εύρημα το οποίο αντανακλά 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 επίμυες σε δόσεις  $\geq 0,2$  mg/kg. Δυστοκία παρατηρήθηκε στην πιο χαμηλή δόση (0,01 mg/kg σωματικού βάρους) που δοκιμάστηκε σε επίμυες. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή επίδραση στο έμβryo 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 μεταλλαξιγένεσης 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 τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.  
Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. 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 πέντε συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει μία φιάλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Για εφάπαξ χρήση μόνο.  
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.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Veronškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Σλοβενία

## **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: 19 Ιανουάριος 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ 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. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

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

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι το επιμορφωτικό πρόγραμμα το οποίο εφαρμόστηκε για τις εγκεκριμένες ενδείξεις της θεραπείας της οστεοπόρωσης, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα, περιλαμβανομένων αυτών με ένα πρόσφατο κάταγμα ισχίου μικρής βίας, και της θεραπείας της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος είναι επικαιροποιημένο. Τα παρακάτω έντυπα θα πρέπει να περιέχονται στο πακέτο πληροφοριών του ασθενούς:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς για την οστεονέκρωση της γνάθου

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
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**

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

**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**

EXP  
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 αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Veronškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Σλοβενία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/308/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

**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

100 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

EXP  
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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

Μονήρης συσκευασία  
Πολλαπλή συσκευασία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**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  
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**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. Δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

EXP  
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 αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Veronškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Σλοβενία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/308/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**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: 5 φιάλες, κάθε φιάλη περιέχει 100 ml.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

EXP  
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 αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Veronškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Σλοβενία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/05/308/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Aclasta 5 mg διάλυμα για έγχυση zoledronic acid

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Aclasta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Aclasta
3. Πώς χορηγείται το Aclasta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Aclasta
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Aclasta και ποια είναι η χρήση 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 ενηλίκων ανδρών με οστεοπόρωση ή οστεοπόρωση που προκαλείται από θεραπεία με κορτικοστεροειδή που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία κάποιας φλεγμονής, και της οστικής νόσου του Paget σε ενήλικες.

#### 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 επανασηματισμός 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 πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Aclasta

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας πριν σας χορηγηθεί Aclasta.

### Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Aclasta:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο zoledronic acid, σε άλλα διφωσφονικά ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε υπασβεστιαμία (αυτό σημαίνει ότι τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά).
- εάν πάσχετε από σοβαρές νεφρικές παθήσεις.
- εάν είστε έγκυος.
- εάν θηλάζετε.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Aclasta:

- εάν υποβάλλεσθε σε θεραπεία με οποιοδήποτε φάρμακο περιέχει zoledronic acid, που αποτελεί επίσης τη δραστική ουσία του Aclasta (το zoledronic acid χορηγείται σε ενήλικες ασθενείς με ορισμένους τύπους καρκίνου για την πρόληψη των οστικών επιπλοκών ή την μείωση της ποσότητας του ασβεστίου).
- 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 παραθυρεοειδείς αδένες στο λαιμό σας.
- εάν έχουν αφαιρεθεί τμήματα του εντέρου σας.

Μια ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου (καταστροφή του οστού στη γνάθο) έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε ασθενείς που λάμβαναν Aclasta (zoledronic acid) για οστεοπόρωση. Η οστεονέκρωση της γνάθου μπορεί επίσης να εμφανισθεί μετά τον τερματισμό της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να γίνεται προσπάθεια πρόληψης της ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου διότι είναι μια επώδυνη κατάσταση η οποία μπορεί να είναι δύσκολη στη θεραπεία της. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν κάποιες προφυλάξεις που πρέπει να παίρνετε.

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Aclasta, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν

- έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα στο στόμα ή τα δόντια σας όπως κακή υγεία των δοντιών, πάθηση των ούλων ή προγραμματισμένη εξαγωγή δοντιού,
- δεν φροντίζετε τα δόντια σας τακτικά ή δεν έχετε κάνει οδοντιατρικό έλεγχο για μεγάλο χρονικό διάστημα,
- είστε καπνιστής (επειδή αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οδοντιατρικών προβλημάτων),
- έχετε λάβει στο παρελθόν θεραπεία με κάποιο διφωσφονικό (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή την πρόληψη διαταραχών των οστών),
- παίρνετε κάποια φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή (όπως πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη),
- έχετε καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε μια οδοντιατρική εξέταση πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Aclasta.

Για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Aclasta, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (η οποία περιλαμβάνει τακτικό πλύσιμο των δοντιών) και να κάνετε τους καθιερωμένους οδοντιατρικούς ελέγχους. Εάν φοράτε οδοντοστοιχίες θα πρέπει να διασφαλίσετε ότι εφαρμόζουν κανονικά. Εάν υποβάλλεσθε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να κάνετε οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση

(π.χ. εξαγωγές δοντιών), ενημερώστε τον γιατρό σας για την οδοντιατρική θεραπεία σας και ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι υποβάλλεσθε σε θεραπεία με Aclasta. Επικοινωνήστε με τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως σε περίπτωση που παρουσιάσετε οποιοδήποτε πρόβλημα στο στόμα ή τα δόντια σας όπως χαλαρό δόντι, πόνο ή πρήξιμο, ή μη επούλωση των ελκών ή έκκριση, διότι αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία οστεονέκρωσης της γνάθου.

### **Εξέταση παρακολούθησης**

Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία των νεφρών σας (επίπεδα κρεατινίνης) πριν από κάθε χορήγηση του Aclasta. Είναι σημαντικό να πίνετε τουλάχιστον 2 ποτήρια υγρού (όπως νερό), εντός λίγων ωρών πριν από την χορήγηση του Aclasta, σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Aclasta δεν συνιστάται για κανένα άτομο κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Aclasta**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι 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.

### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Aclasta εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

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

### **Το Aclasta περιέχει νάτριο**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) στα 100 ml του φιαλιδίου του Aclasta, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς χορηγείται το Aclasta**

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

### **Οστεοπόρωση**

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

Σε περίπτωση που έχετε πρόσφατα σπάσει το ισχίο σας, συνιστάται το Aclasta να χορηγείται δύο ή 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**

Για τη θεραπεία της νόσου του Paget, το Aclasta πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου του Paget των οστών.

Η συνήθης δόση είναι 5 mg και σας χορηγείται ως μια αρχική έγχυση σε μία φλέβα από το γιατρό ή τον νοσοκόμο 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 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 υποασβεστιαιμία.

## **Το 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 βοηθήσει ώστε να αποτραπεί η αφυδάτωση. Μπορείτε να τρώτε κανονικά την ημέρα που σας χορηγείται η θεραπεία με Aclasta. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ασθενείς που παίρνουν διουρητικά και για ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω).

## **Εάν παραλείψετε 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 συμβουλεύσει 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 νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την πρώτη έγχυση είναι πολύ συχνές (παρασιάζονται 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 μειώσει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται με τις επόμενες δόσεις του Aclasta.

### **Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές**

#### Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

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

#### Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Οίδημα, ερυθρότητα, πόνος και φαγούρα στα μάτια ή ευαισθησία των ματιών στο φως.

Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, εκκρίσεις από το αυτί ή/και λοίμωξη στο αυτί. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις βλάβης στο οστό του αυτιού.

Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να υπολογισθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πόνος στο στόμα και/ή τη γνάθο, οίδημα ή μη επουλωμένα έλκη στο στόμα ή τη γνάθο, έκκριση, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στην γνάθο ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια προσβολής της γνάθου (οστεονέκρωση). Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό και τον οδοντογιατρό σας σε περίπτωση που εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Aclasta ή μετά το τέλος της θεραπείας.

Νεφρικές διαταραχές (π.χ. μειωμένη παραγωγή ούρων) μπορεί να εμφανισθούν. Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία των νεφρών σας πριν από κάθε χορήγηση του Aclasta. Είναι σημαντικό να πίνετε τουλάχιστον 2 ποτήρια υγρού (όπως νερό), μέσα σε λίγες ώρες πριν από την χορήγηση του Aclasta, σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας.

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

**Το Aclasta μπορεί επίσης να προκαλέσει και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

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, οίδημα και/ή πόνος στο σημείο της έγχυσης.

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

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

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, 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.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα)

Μη σύνθετος 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 ενόχληση στον μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού. Χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα.

Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ζάλη και δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και το λαιμό, ελαττωμένη αρτηριακή πίεση, αφυδάτωση οφειλόμενη σε

αντιδράσεις οξείας φάσης (συμπτώματα που ακολουθούν τη χορήγηση όπως πυρετός, έμετος και διάρροια).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Aclasta**

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

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη φιάλη μετά την «EXP».
- 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. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Aclasta**

- Η δραστική ουσία είναι το zoledronic acid. Κάθε φιάλη με 100 ml διαλύματος περιέχει 5 mg zoledronic acid (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 περιεχόμενα 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 πέντε συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει μία φιάλη. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

#### **Παρασκευαστής**

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



Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

**България**

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

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-140 00, Praha 4  
Tel: +420 225 775 111  
[office.cz@sandoz.com](mailto:office.cz@sandoz.com)

**Danmark**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Tlf: +45 6395 1000  
[info.danmark@sandoz.com](mailto:info.danmark@sandoz.com)

**Deutschland**

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

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt 105  
EE – 11312 Tallinn  
Tel: +372 6652405

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d  
Branch Office Lithuania  
Seimyniskiu 3A  
LT – 09312 Vilnius  
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

**Magyarország**

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

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +356 21222872

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 (0)36 5241600  
[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto:info.sandoz-nl@sandoz.com)

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: +45 6395 1000  
[info.norge@sandoz.com](mailto:info.norge@sandoz.com)

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kaupmaannahöfn S  
Danmörk  
Tlf: +45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: +39 02 96 54 1  
regaff.italy@sandoz.com

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Σλοβενία  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Polska**

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

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E  
Taguspark  
P-2740-255 Porto Salvo  
Tel: +351 21 196 40 42  
[regaff.portugal@sandoz.com](mailto:regaff.portugal@sandoz.com)

**România**

Sandoz S.R.L.  
Strada Livezeni Nr. 7a  
540472 Târgu Mureş  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S  
Tanska  
Puh: + 358 010 6133 400  
info.suomi@sandoz.com

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Köpenhamn S  
Danmark  
Tel: +45 6395 1000  
info.sverige@sandoz.com

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +43 5338 2000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας (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.

### Πώς να φυλάσσετε το Aclasta

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη φιάλη μετά την «EXP».
- 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.