

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aclasta 5 mg разтвор за инфузия

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон със 100 ml разтвор съдържа 5 mg безводна золедренова киселина, съответстваща на 5,330 mg золедренова киселина монохидрат.

Един ml разтвор съдържа 0,05 mg безводна золедренова киселина, еквивалент на 0,0533 mg золедренова киселина монохидрат.

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

 Разтвор за инфузия.
 Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ
4.1 Показания

Лечение на костна болест на Paget.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Aclasta трябва да се предписва само от лекари с опит в лечението на костна болест на Paget.

Препоръчаната дозировка е едно интравенозно вливане на 5 mg безводна золедренова киселина в 100 ml воден разтвор, приложено чрез дебитирана инфузия с постоянна инфузионна скорост. Времето на вливане трябва да бъде минимум 15 минути.

За информация относно вливането на Aclasta, виж раздел 6.6.

Преди приложението на Aclasta пациентите трябва да бъдат хидратирани по подходящ начин. Това е особено важно за пациенти на лечение с диуретици.

Препоръчва се адекватен прием на витамин D, успоредно с приложението на Aclasta. Също така, за пациентите с болестта на Paget силно се препоръчва прием на адекватни допълнителни количества калций, еквивалентни на най-малко 500 mg елементарен калций два пъти дневно, в продължение на най-малко 10 дни след приложението на Aclasta (виж 4.4).

Повторно лечение на болест на Paget: няма специфични данни при повторно лечение. След еднократно лечение с Aclasta при пациенти с болест на Paget се наблюдава удължен период на ремисия (виж 5.1).

Пациенти с увредена бъбречна функция (виж 4.4)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-32467/23.02.06	
690/14.02.06	<i>[Signature]</i>



Употребата на Aclasta при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min не се препоръчва поради липса на адекватен клиничен опит при тази популация.

При пациенти с креатининов клирънс ≥ 30 ml/min не е необходима корекция на дозата.

Пациенти с увредена чернодробна функция
Не е необходима корекция на дозата (виж 5.2).

Пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години)
Не е необходима корекция на дозата, тъй като бионаличността, разпределението и елиминиранието при пациентите в напреднала възраст са сходни с тези при по-млади индивиди.

Деца и подрастващи
Aclasta не е проучен при деца и подрастващи, и поради това, не трябва да се употребява при тези възрастови групи.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

Aclasta е противопоказан при пациенти с хипокалциемия (виж 4.4).

Aclasta е противопоказан при бременност и кърмене (виж 4.6).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Дозата от 5 mg золедронова киселина трябва да се прилага в течение на най-малко 15 минути.

Aclasta не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) поради липсата на адекватен клиничен опит при тази популация.

Преди приложението на Aclasta пациентите трябва да бъдат хидратирани по подходящ начин. Това е особено важно за пациенти на лечение с диуретици. Препоръчва се внимание при приложение на Aclasta успоредно с лекарствени продукти, които може значително да влошат бъбречната функция (например аминогликозиди или диуретици, които може да предизвикат дехидратиране), виж 4.5.

В случай че е налице хипокалциемия, тя трябва да се лекува със съответен прием на калций и витамин D, преди да се назначи лечение с Aclasta (виж 4.3). Други нарушения на минералния метаболизъм също трябва да се лекуват адекватно.

За костна болест на Paget е характерен повишено костно ремоделиране. Поради бързото настъпване на ефекта на золедроновата киселина по отношение на костното ремоделиране, е възможно развитие на преходна (в някои случаи симптоматична) хипокалциемия, обичайно достигаща максимума си през първите 10 дни след вливането на Aclasta (виж 4.8). Препоръчва се адекватен прием на витамин D успоредно с приложението на Aclasta. Също така, за пациентите с болест на Paget силно се препоръчва прием на адекватни допълнителни количества калций, еквивалентни на минимум 500 mg елементарен калций, два пъти дневно, в продължение на най-малко 10 дни след приложението на Aclasta (виж 4.2).



Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите на хипокалциемия и да им се осигури адекватно клинично наблюдение през рисковия период.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Не са провеждани специфични проучвания на междуплекарствените взаимодействия на золедронова киселина. Золедроновата киселина не се метаболизира системно и *in vitro* не засяга човешката цитохром P450 ензимна система (виж 5.2). Золедроновата киселина не се свързва с плазмените протеини във висока степен (свързването е приблизително 56%) и поради това, не се очакват взаимодействия, произтичащи от изместване на лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини.

Золедроновата киселина се екскретира през бъбреците. Препоръчва се внимание при приложение на Aclasta успоредно с лекарствени продукти, които може значително да влошат бъбречната функция (например аминокликозиди или диуретици, които може да предизвикат дехидратиране).

4.6 Бременност и кърмене

Няма адекватни данни за употребата на золедронова киселина при бременни жени. Проучвания на золедроновата киселина при животни показват токсикологични ефекти върху репродуктивната функция, включително малформации (виж 5.3). Потенциалният риск за човека не е известен. Не е известно дали золедроновата киселина се екскретира в кърмата при човека. Употребата на Aclasta при бременност и кърмене е противопоказана (виж 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Интравенозното приложение на Aclasta най-често се свързва със следните симптоми, за които се подозира, че са свързани с изпитваното лекарство и които обичайно настъпват до 3 дни след приложението на Aclasta: грипозни симптоми (11,9%), висока температура (6,8%), главоболие (6,2%), гадене (5,6%), костна болка (4,5%), миалгия (6,2%) и артралгия (4,0%). Преобладаващата част от тези симптоми отзвучават до 4 дни от появата им.

В Таблица 1 са изброени, по класове системи органи, много честите (>1/10) и честите (\geq 1/100, <1/10) нежелани лекарствени реакции, за които се подозира (по оценка на изследователите), че са свързани с лекарството и се проявяват повече от веднъж при пациенти с болест на Paget, приемащи Aclasta в условията на 6-месечно клинично проучване.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции, за които се подозира*, че са свързани с лекарството и се проявяват повече от веднъж при пациенти с болестта на Paget, приемали Aclasta за 6-месечен период на проследяване



Метаболизъм и нарушения в храненето	Често	Хипокалциемия
Нарушения на нервната система	Често	Главоболия, летаргия/сънливост
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Често	Диспнея
Гастроинтестинални нарушения	Често	Диария, гадене, диспепсия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Често	Болка в костите, артралгия, миалгия
Общи нарушения и реакции в мястото на прилагане	Много често	Грипоподобни симптоми
	Често	Повишена температура, тръпки, умора, болка, астения

* Според оценка на изследователите.

Лабораторни находки: Ранно, преходно спадане на нивата на серумния калций и фосфатите се наблюдават често. При някои пациенти хипокалциемията може да бъде симптоматична (виж 4.2 и 4.4).

Нарушения в органните системи:

Бъбречна дисфункция: Бъбречна дисфункция е наблюдавана след приложение на золедренова киселина, по-специално при пациенти с вече компрометирана бъбречна функция или с допълнителни рискови фактори (например онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, съпътстваща употреба на нефротоксични лекарствени продукти, тежка дехидратация и др.).

Ирит/увеит/еписклерит/конюнктивит: Докладвани са случаи на ирит, увеит и еписклерит при пациенти, лекувани с бисфосфонати, макар че от проучванията при болест на Paget не са докладвани такива случаи. При пациенти, лекувани със золедренова киселина, е докладван конюнктивит.

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ): Остеонекроза на челюстта е докладвана предимно при пациенти с рак, подложени на терапевтични режими, включващи бисфосфонати. Остеонекрозата на челюстта се характеризира с множество добре документирани рискови фактори, включително диагностициран рак, химиотерапия, лъчетерапия, употреба на кортикостероиди, лоша хигиена на устната кухина, локални инфекции, вкл. остеомиелит, и по-голямата част от докладваните случаи се асоциират със стоматологични процедури като изваждане на зъб. Не е установена причинно-следствена връзка между употребата на бисфосфонати и ОНЧ. ОНЧ не е наблюдавана в клинични проучвания при болест на Paget.

4.9 Предозиране

Няма опит при остро отравяне с Aclasta. Пациентите, получили по-големи от препоръчаните дози, трябва внимателно да се наблюдават. В случай на предозиране, водещо до клинично значима хипокалциемия, може да се постигне обратно развитие с перорално добавяне на калций и/или интравенозно вливане на калциев глюконат.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бисфосфонати, АТС код: M05 BA 08

Золедроновата киселина принадлежи към класа азотосъдържащи бисфосфонати и действа предимно на костите. Тя е инхибитор на остеосклатно-медираната костна резорбция.

Селективното действие на бисфосфонатите върху костите се основава на техния висок афинитет към минерализираната кост. Приложената интравенозно золедронова киселина бързо се разпределя в костта и, както останалите бисфосфонати, се локализира главно в местата на костна резорбция. Главната таргетна молекула на золедроновата киселина в остеокласта е ензимът фарнезил пирофосфат синтаза (farnesyl pyrophosphate synthase), но не са изключени и други механизми. В дългосрочни проучвания при животни с дефицит на естроген, золедроновата киселина инхибира резорбцията на костите и води до увеличаване на костната маса при дози, вариращи от 0,03 до 8 пъти еквивалентната доза за човека. Наблюдава се дозозависимо повишаване на здравината на костите, както и на други механични свойства на костта. При дози от 0,8 до 8 пъти еквивалента за човека механичните свойства на костта се подобряват при овариектомирани животни в сравнение с неовариектомирани контролни животни. Хистоморфометричните анализи показват типичния отговор на костта към антирезорбтивно вещество с дозозависима редукция на активността и честотата на активиране на остеокластите в местата на ново ремоделиране в трабекуларната и хаверсовата кост. Продължително костно ремоделиране се наблюдава в пробите от кости на всички животни, третирани с клинично релевантни дози золедронова киселина. Няма обективни данни за минерализиращи дефекти; при третираните животни не се наблюдава аномално кумулиране на остеоид и "мрежовидна" кост.

Костна болест на Paget: Проведени са проучвания на Aclasta при пациенти от мъжки и женски пол на възраст над 30 год., с първична лека до умерено тежка костна болест на Paget (средно ниво на серумната алкална фосфатаза 2,6–3,0 пъти над специфичната за възрастта горната граница на нормата към момента на включването в клиничното изпитване), потвърдена с рентгенография.

Ефикасността на вливането на 5 mg золедронова киселина в сравнение с дневни дози от 30 mg ризедронат (risedronate) за 2 месеца е демонстрирана при две 6-месечни сравнителни клинични проучвания. Терапевтичният отговор се дефинира или като нормализиране на серумната алкална фосфатаза (serum alkaline phosphatase – SAP), или редукция с най-малко 75% на общия излишък SAP в края на 6-месечния период в сравнение с изходните данни. Излишъкът SAP се дефинира като разлика между измереното ниво и средната стойност на нормалните стойности.

И в двете клинични изпитвания Aclasta демонстрира превъзходящ и по-бърз терапевтичен отговор в сравнение с risedronate, доказан чрез биохимични маркери за образуването (SAP, серумен N-терминален пропептид на колаген тип I (P1NP)) и резорбцията (серумни СТх 1 (кръстосано свързани С-телопептиди на колаген тип I) и α -СТх в урината).

При комбиниране на данните от двете клинични проучвания след втория месец Aclasta показва 90% по-добър терапевтичен отговор (158/176) и скорост на нормализиране на SAP 63% (111/176) в сравнение със съответно 47% (81/171) и 26% (45/171) за risedronate (всички стойности на $p < 0,001$). След 6 месеца Aclasta показва отговор и нормализиране



съответно 96% (169/176) и 89% (156/176) в сравнение със съответно 74% (127/171) и 58% (99/171) за risedronate (всички стойности на $p < 0,001$).

В тези обобщени резултати за 6-месечния период се наблюдава сходно намаление на показателите, отразяващи тежестта и влиянието на болката в сравнение с изходните данни за Aclasta и risedronate.

Терапевтичният отговор по подгрупи е даден в Таблица 2.

Таблица 2 Относителен дял пациенти, постигнали терапевтичен отговор на месец 6 по фактори на болестта

Подгрупи	Aclasta n/N (относителен дял)	Risedronate n/N (относителен дял)	Стойности на p за терапевтичните разлики
Изходни данни за SAP			
< 3x горна граница на нормата	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	<0,0001
≥3x горна граница на нормата	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	<0,0001
Последно лечение за болестта на Paget			
Перорален bisphos,*	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	<0,0001
IV bisphos,	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
Clodronate	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	NA
Други	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Без предходно лечение	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075

SAP = серумна алкална фосфатаза. Терапевтичният отговор е дефиниран като нормализиране на SAP или ≥75% намаление на излишъка SAP в сравнение с изходните данни. N = брой пациенти с изходно и най-малко едно последващо измерване на SAP; n = брой пациенти с терапевтичен отговор при визита.

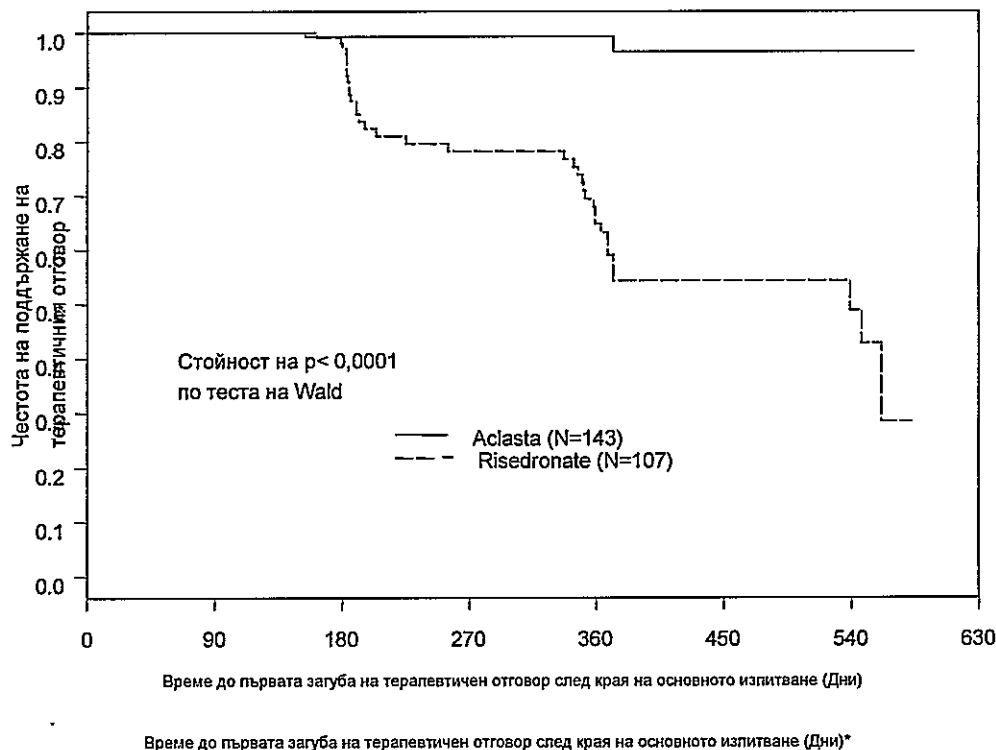
*Включително предходно лечение с risedronate

Пациентите, класифицирани като респондери (отговорили на лечението) в края на основното 6-месечно клинично проучване, отговарят на критериите за включване в удължения период на проследяване. Измежду лекуваните с Aclasta 143 пациенти и 107 лекувани с risedronate пациенти, които са били включени в удълженото наблюдение, след 18-месечна средна продължителност на проследяването, считано от момента на прием на дозата, 141 лекувани с Aclasta пациенти запазват терапевтичния си отговор в сравнение със 71 пациенти, лекувани с risedronate.

Кумулативната честота на поддържане на терапевтичния отговор за периода на проследяване е представена на Фигура 1.

Фигура 1 Кумулативна честота на поддържане на терапевтичния отговор по време





*Време до първата загуба на терапевтичен отговор: достигане на ниво на SAP, което повече не отговаря на критериите за терапевтичен отговор (по-малко от 75% намаление на излишъка SAP и/или SAP над горната граница на нормата).

Костна хистология се оценява при 7 пациента с костна болест Paget 6 месеца след лечението с 5 mg золедренова киселина. Резултатите от костната биопсия показват кост с нормално качество, без обективни данни за увредено ремоделиране на костта и без обективни данни за дефекти на минерализацията. Тези резултати съответстват на обективните данни от биохимичните маркери за нормализирането на костното ремоделиране.

5.2 Фармакокинетични свойства

Еднократни и многократни 5 и 15-минутни вливания на 2, 4, 8 и 16 mg золедренова киселина при 64 пациенти дават следните данни за фармакокинетиката, за която се установи, че не зависи от дозата.

След началото на вливането на золедренова киселина плазмените концентрации на лекарственото вещество бързо се повишават и достигат максимални стойности в края на периода на вливане; 4 часа по-късно следва бърз спад с $< 10\%$ от максималното ниво и спад с $< 1\%$ от максималното ниво след 24 часа, с последващ продължителен период с много ниски концентрации, непревишаващи $0,1\%$ от пиковите концентрации.

Интравенозно приложената золедренова киселина се елиминира чрез трифазен процес: бързо двуфазово очистване от системното кръвообращение с време на полуживот $t_{1/2\alpha}$ 0,24 и $t_{1/2\beta}$ 1,87 часа, последвано от дълга фаза на елиминиране с терминално време на



полуживот $t_{1/2}$ 146 часа. Няма кумулиране на лекарствено вещество в плазмата след приложение на многократни дози на всеки 28 дни. Золедроновата киселина не се метаболизира и се екскретира през бъбреците в непроменено състояние. През първите 24 часа в урината се установяват $39 \pm 16\%$, а останалото количество е предимно в костната тъкан. От костната тъкан то много бавно се освобождава в системното кръвообращение и се елиминира чрез бъбреците. Общият клирънс от организма е $5,04 \pm 2,5$ l/h, независимо от дозата, и не се влияе от възраст, пол, раса или телесно тегло. Вариациите на плазменния клирънс на золедроновата киселина вътре и между популациите бяха съответно 36% и 34%. Удължаването на времето на вливане от 5 до 15 минути водеше до 30% намаление на концентрациите на золедроновата киселина в края на вливането, но не се отразяваха на площта под кривата плазмена концентрация/време.

Не са провеждани проучвания на междупрекарствените взаимодействия на золедроновата киселина. Тъй като золедроновата киселина не се метаболизира у човека и е установено, че лекарственото вещество притежава малък или никакъв капацитет за действие като директен и/или обратим метаболитно зависим инхибитор на P450 изоензимите, не е вероятно золедроновата киселина да понижава метаболитния клирънс на вещества, които се метаболизират от ензимните системи цитохром P450. Золедроновата киселина не се свързва с плазмените протеини във висока степен (свързване приблизително 56%), като свързването е независимо от концентрацията. Поради тези причини, взаимодействия, водещи до изместване на лекарствени продукти с висока степен на свързване с плазмените протеини, е малко вероятно.

Специални популации пациенти (виж 4.2)

Бъбречният клирънс на золедроновата киселина корелира с креатининовия клирънс, като бъбречният клирънс представлява $75 \pm 33\%$ от креатининовия, видно от средно 84 ± 29 ml/min (варира от 22 до 143 ml/min) при 64 проучени пациенти. Наблюдаваното малко увеличение на $AUC_{(0-24hr)}$ с около 30% до 40% при пациентите с леко до умерено тежко увреждане на бъбречната функция, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция, както и липсата на кумулиране на лекарствения продукт при многократни дози, независимо от бъбречната функция, навеждат на мисълта, че не е необходима корекция на дозата золедронова киселина при леко ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) и умерено ($Cl_{cr} = 30-50$ ml/min) бъбречно увреждане. Тъй като има само ограничени данни при тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min), не е възможно да се направят препоръки за дозировката при тази популация пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Най-голямата нелетална еднократна интравенозна доза е 10 mg/kg телесно тегло при мишки и 0,6 mg/kg при плъхове. В проучвания на единични дози, вливани на кучета за 15 минути, доза от 1,0 mg/kg (6 пъти препоръчаната терапевтична доза за човека, базирана на площта под кривата AUC) е добре поносима, без бъбречни ефекти.

Субхронична и хронична токсичност

В хода на проучвания с интравенозно вливане е установена поносимост на золедроновата киселина от страна на бъбреците при плъхове при 0,6 mg/kg като 15-минутни вливания на 3-дневни интервали – общо шест пъти (кумулятивна доза, кореспондираща на AUC нива около 6 пъти терапевтичната експозиция при човека), и при кучета, където пет 15-минутни вливания на 0,25 mg/kg на 2–3-седмични интервали (кумулятивна доза, съответстваща на 7 пъти терапевтичната експозиция при човека) се понасят добре. В проучвания на интравенозно болусно приложение добре понасяните дози намаляват с увеличаване продължителността на проучването: поносимостта на 0,2 и 0,02 mg/kg дневно за 4



Дългосрочното приложение на многократни дози при кумулативна експозиция, надвишаваща в достатъчна степен максималната препоръчана за човека експозиция, предизвиква токсикологични ефекти в други органи, включително гастроинтестиналния тракт и черния дроб, както и в мястото на прилагане. Клиничната значимост на тези находки не е установена. Най-честата находка в проучвания с многократни дози е повишената първична спонгиоза в метафизите на дългите кости на подрастващи животни при почти всички прилагани дози – това е находка, която отразява фармакологичното антирезорбтивно действие на лекарственото вещество.

Репродуктивна токсичност

Тератогенни проучвания са проведени с два животински вида чрез подкожно приложение. Тератогенност се наблюдавана при плъхове при дози $\geq 0,2$ mg/kg и се манифестира с външни, висцерални и скелетни малформации. Дистоция се наблюдава при плъхове с най-малката проучвана доза (0,01 mg/kg телесно тегло). При зайци не са наблюдавани тератогенни или ембрио/фетални ефекти, макар че токсичност за майката са наблюдава при 0,1 mg/kg и се дължи на понижени нива на серумния калций.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Золедроновата киселина не показва мутагенни свойства при проведените проучвания за мутагенност, а проучванията за канцерогенност не дават никакви обективни данни за канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол	Mannitol
Натриев цитрат	Sodium citrate
Вода за инжекции	Water for injections

6.2 Физико-химични несъвместимости

Aclasta не трябва да влиза в контакт с никакви разтвори, съдържащи калций. Aclasta не трябва да се смесва или прилага интравенозно с никакви други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 30 месеца.

След отваряне: 24 часа при температура 2°C – 8°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, е необходимо да се съблюдават времето и условията за съхранение преди употреба: нормално не повече от 24 часа при температура 2°C – 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворения флакон не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката



100 ml прозрачен пластмасов флакон (циклоолефинов полимер) с бромпропилова гумена запушалка, покрита с флуорополимер, и алуминиева/полипропиленова обкатка с капаче.

Aclasta се предлага в опаковка, съдържаща един флакон.

6.6 Препоръки при употреба

Само за еднократна употреба. Неизползваното количество разтвор да се изхвърли. Да се използва само бистър разтвор без частици или промяна в цвета.

При съхранение в хладилник преди приложение, продуктът да се остави да престои, докато достигне стайна температура. По време на подготовката на продукта да се спазват асептичните процедури.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Switzerland

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

9. ДАТАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ/ДАТА НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА: 10.05.2005 г.

