PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aclasta 5 mg infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička se 100 ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg, (jako acidum zoledronicum monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy
- u postmenopauzálních žen,
- u dospělých mužů,

u nichž je zvýšené riziko vzniku zlomenin, včetně pacientů s nedávnou zlomeninou celkového proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu.

Léčba osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy
- u postmenopauzálních žen
- u dospělých mužů

se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin.

Léčba Pagetovy kostní choroby u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Před podáním přípravku Aclasta musí být pacient dostatečně hydratován. Je to zvláště důležité u starších pacientů (≥ 65 let) a u pacientů, kteří užívají diuretika.

Při podávání přípravku Aclasta se doporučuje podávat adekvátní dávku kalcia a vitaminu D.

Osteoporóza
Doporučená dávka k léčbě postmenopauzální osteoporózy, osteoporózy u mužů a léčbě osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy je jednorázová intravenózní infuze 5 mg přípravku Aclasta, která se podává jednou za rok.

Optimální délka léčby bisfosfonáty u osteoporózy nebyla zatím stanovena. Nutnost pokračování v léčbě je třeba pravidelně opakovaně hodnotit s ohledem na prospěch a možná rizika přípravku Aclasta u jednotlivého pacienta, a to zvláště po 5 letech léčby a později.

U pacientů s nedávnou zlomeninou celkového proximálního femuru po minimálním traumatu se doporučuje podávat infuzi přípravku Aclasta nejméně za dva týdny po zhojení zlomeniny (viz bod 5.1). U pacientů s nedávnou zlomeninou celkového proximálního femuru po minimálním traumatu se doporučuje před první infuzí přípravku Aclasta podat nárazovou dávku 50 000 až 125 000 IU vitaminu D perorálně nebo intramuskulárně.

Pagetova choroba
K léčbě Pagetovy choroby smějí přípravek Aclasta předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Pagetovy kostní choroby. Doporučená dávka je jednorázová intravenózní infuze 5 mg přípravku Aclasta. Navíc se důrazně doporučuje, aby pacienti s Pagetovou kostní chorobou dostávali po dobu nejméně 10 dnů po aplikaci přípravku Aclasta adekvátní doplňkovou dávku kalcia odpovídající alespoň 500 mg kalcia 2x denně (viz bod 4.4).

Opakování léčby Pagetovy kostní choroby: Po zahajovací léčbě Pagetovy kostní choroby přípravkem Aclasta bylo u pacientů odpovídajících na léčbu pozorováno prodloužené období remise. Opakování léčby spočívá v dodatečné intravenózní infuzi 5 mg přípravku Aclasta po 1 roce od zahajovací léčby nebo později u pacientů s relapsem. O opakování léčby Pagetovy kostní choroby jsou dostupné omezené údaje (viz bod 5.1).

Zvláštní populace
Pacienti s poruchou funkce ledvin
Přípravek Aclasta je kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu < 35 ml/min (viz body 4.3 a 4.4).

U pacientů s clearance kreatininu ≥ 35 ml/min není nutná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater
U této populace pacientů není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let)
Úprava dávkování není u těchto pacientů nutná, protože biologická dostupnost, distribuce a eliminace se u starších a mladších pacientů neliší.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Aclasta u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.
Aclasta se aplikuje intravenózně pomocí infuzního setu a podává pomalu při konstantní rychlosti infuze. Infuze nesmí trvat kratší dobu než 15 minut. Informace o infuzi přípravku Aclasta viz bod 6.6.

Pacientům léčeným přípravkem Aclasta má být k dipozici přibalová informace a pacientská informační karta.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na kterékoli bisfosfonáty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Pacienti s hypokalcemií (viz bod 4.4).

- Závažná porucha funkce ledvin s clearance kreatininu < 35 ml/min (viz bod 4.4).

- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce ledvin

Použití přípravku Aclasta u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika renálního selhání v této populaci.

Po podání přípravku Aclasta byly pozorovány poruchy funkce ledvin (viz bod 4.8), a to zejména u pacientů s již dříve zjištěnou renální dysfunkcí nebo jinými riziky včetně pokročilého věku, současného podávání nefrotoxických léčivých přípravků, současné diuretické léčby (viz bod 4.5), nebo dehydratace, ke které došlo po podání přípravku Aclasta. Porucha funkce ledvin byla u pacientů zaznamenána po jediném podání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s některým z rizikových faktorů popsaných výše bylo vzácně popsáno selhání ledvin vyžadující dialýzu nebo které vedlo k úmrtí.

Ke snížení rizika renálních nežádoucích účinků by měla být zvážena následující opatření:
- Před každým podáním přípravku Aclasta má být vyhodnocena clearance kreatininu na základě aktuální tělesné hmotnosti za použití rovnice Cockcroft-Gault.
- Dočasné zvýšení sérového kreatininu může být výraznější u pacientů s již dříve přítomnou poruchou funkce ledvin.
- U rizikových pacientů by mělo být zvažováno sledování sérového kreatininu.
- Přípravek Aclasta by měl být používán s opatrností (viz bod 4.5) při současném podávání s jinými léčivými přípravky, které mohou ovlivnit funkci ledvin.
- Pacienti, zejména starší pacienti s diuretickou léčbou, by měli být před podáním přípravku Aclasta přiměřeně hydratováni.
- Jednotlivá dávka přípravku Aclasta by neměla být vyšší než 5 mg a infuze by měla trvat nejméně 15 minut (viz bod 4.2).

Hypokalcemie

Před zahájením léčby přípravkem Aclasta musí být existující hypokalcemie upravena podáváním adekvátní dávky kalcia a vitaminu D (viz bod 4.3). Jiné poruchy metabolismu minerálů musí být také účinně léčeny (např. nedostatečnost příštítných tělísek, intestinální malabsorpce kalcia). Lékaři by měli zvážit klinické sledování těchto pacientů.

Pagetova kostní choroba je charakterizována zvýšenou přestavbou kostí. V důsledku rychlého nástupu účinku léčby kyselinou zoledronovou na přestavbu kostí může během prvních 10 dnů po infuzi přípravku Aclasta vzniknout přechodná, občas symptomatická hypokalcemie (viz bod 4.8).

Při léčbě přípravkem Aclasta se doporučuje podávat adekvátní dávku kalcia a vitaminu D. Důrazně se doporučuje, aby u pacientů s Pagetovou chorobou bylo po dobu nejméně 10 dnů po aplikaci přípravku Aclasta zajištěno podávání doplňkové dávky kalcia odpovídající nejméně 500 mg elementárního kalcia 2x denně (viz bod 4.2).

Pacienti by měli být informováni o symptomech hypokalcemie a během rizikového období by měli být adekvátně klinicky sledováni. U pacientů s Pagetovou chorobou se před podáním infuze přípravku Aclasta doporučuje změřit hladinu kalcia v séru.

U pacientů užívajících bisfosfonáty, včetně kyseliny zoledronové byly občas hlášeny silné místy až zneschopňující bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů (viz bod 4.8).

Osteonekróza čelisti (OČ)

U pacientů s osteoporózou, kteří užívají přípravek Aclasta (kyselina zoledronová), byla v postmarketingovém období hlášena OČ (viz bod 4.8).

U pacientů s nehojícími se lézemi měkkých tkání v ústech by mělo být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo. Před zahájením léčby přípravkem Aclasta u pacientů s konkomitantními rizikovými faktory je doporučené vyšetření chrupu s preventivním ošetřením a individuálním vyhodnocením poměru prospěchu-rizika.

Při vyhodnocení rizika vzniku OČ musí být u pacienta zvažovány následující okolnosti:
- Potence léčivého přípravku, který inhibuje resorpci kostí (vyšší riziko pro vysoce účinné složky), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávku terapie resorpce kostí.
- Zhoubný nádor, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- Konkomitantní terapie: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- Špatná ústní hygiena, onemocnění okostice, špatně padnoucí zubní protéza, zubní onemocnění v anamnéze, invazivní stomatologické procedury, např. extrakce zubů.

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby udržovali dobrou ústní hygienu, absolvovali rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásili jakékoli příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky, nehojící se vředy nebo výtok.během léčby kyselinou zoledronovou. Během léčby mají být invazivní stomatologická ošetření prováděna s opatrností při nastávající léčbě kyselinou zoledronovou.

Plán léčby pacientů s OČ by měl být navržen v úzké spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a dentistou nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí OČ., Dokud se stav nezlepší a pokud možno nevymizí přispívající rizikové faktory, mělo by být zváženo dočasné přerušení léčby kyselinou zoledronovou.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s traumatem a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo tříslе, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin.
U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo tříslа, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

Obecně

Výskyt příznaků po podání, které se vyskytovaly během prvních tří dnů po podání přípravku Aclasta, může být omezen podáním paracetamolu nebo ibuprofenu bezprostředně po podání přípravku Aclasta.

Pro onkologické indikace jsou dostupné jiné léčivé přípravky obsahující jako účinnou látku kyselinu zoledronovou. Pacienti léčení přípravkem Aclasta by neměli být současně léčeni těmito přípravky nebo jinými bisfosfonáty, protože kombinované účinky nejsou známé.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) ve 100ml lahvičce přípravku Aclasta, t.j. je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými léčivými přípravky. Zoledronová kyselina není systémově metabolizována a *in vitro* neovlivňuje enzymy lidského cytochromu P450 (viz bod 5.2). Kyselina zoledronová není silně vázána na proteiny plazmy (váže se přibližně z 43-55 %), proto nejsou pravděpodobné interakce vyplývající z vytěsnění léčivých přípravků, které se silně váží na proteiny plazmy.

Kyselina zoledronová se vylučuje ledvinami, proto se při aplikaci kyseliny zoledronové současně s léky, které mohou významně ovlivňovat funkci ledvin (např. aminoglykosidy nebo diuretika, která mohou působit dehydrataci), doporučuje zvýšená opatrnost (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin se může zvýšit systémová expozice konkomitantně podávaným přípravkům, které jsou primárně vylučovány ledvinami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Aclasta se u žen v reprodukčním věku nedoporučuje.

Těhotenství

Aclasta je kontraindikována během těhotenství (viz bod 4.3). Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně malformací (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Kojení

Aclasta je kontraindikována během kojení (viz bod 4.3). Není známo, zda se kyselina zoledronová vylučuje do lidského mateřského mléka.

Fertilita

Kyselina zoledronová byla hodnocena za účelem studia potenciálních nežádoucích účinků na fertilitu parentální a F1 generace u potkanů. Došlo k výrazným farmakologickým účinkům, které pravděpodobně souvisejí s inhibicí mobilizace skeletálního vápníku způsobenou touto látkou, což vedlo k periparturientní hypokalcemii (která patří ke skupinovým účinkům bisfosfonátů), k dystokiím a předčasnému ukončení studie.Tyto výsledky tudíž nedovolily určit jednoznačný účinek přípravku Aclasta na fertilitu lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky, jako například závratě, mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkové procento pacientů, kteří měli nežádoucí účinky po podání přípravku Aclasta, bylo 44,7 % po první infuzi, 16,7 % po druhé a 10,2 % po třetí infuzi. Výskyt jednotlivých nežádoucích účinků po první infuzi byl: pyrexie (17,1 %), myalgie (7,8 %), onemocnění podobné chřipce (6,7 %), artralgie (4,8 %) a bolest hlavy (5,1 %). Výskyt těchto účinků se výrazně snížil po následných ročních dávkách přípravku Aclasta. Většina těchto účinků se objevila během prvních tří dnů po aplikaci přípravku Aclasta. Většina těchto účinků byla mírná až středně závažná a vymizela do tří dnů od jejich vzniku. V menší studii, kde byla podávána níže uvedená profylaktická léčba, bylo procento pacientů s nežádoucími účinky po podání dávky nižší (19,5 % po první, 10,4 % po druhé, 10,7 % po třetí infuzi).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v Tabulce 1 jsou uvedené podle MedDRA klasifikace tříd orgánových systémů a kategorií četností. Kategorie četností jsou definovány za použití následujících pravidel: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

Infekce a infestace	*Méně časté*	Chřipka, nazofaryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému	*Méně časté*	Anemie
Poruchy imunitního systému	*Není známo***	Hypersenzitivní reakce včetně vzácných případů bronchospasma, kopřivky a angioedému a velmi vzácné případy anafylaktické reakce/šoku
Poruchy metabolismu a výživy	*Časté* *Méně časté* *Vzácné*	Hypokalcemie* Snížená chuť k jídlu Hypofosfatemie
Psychiatrické poruchy	*Méně časté*	Nespavost
Poruchy nervového systému	*Časté* *Méně časté*	Bolesti hlavy, závratě Letargie, parestezie, somnolence, třes, synkopa, dysgeusie
Poruchy oka	*Časté* *Méně časté* *Vzácné* *Není známo***	Oční hyperemie Konjunktivitida, bolest oka Uveitida, episkleritida, iritida Skleritida a paroftalmie
Poruchy ucha a labyrintu	*Méně časté*	Vertigo
Srdeční poruchy	*Časté* *Méně časté*	Fibrilace síní Palpitace
Cévní poruchy	*Méně časté* *Není známo***	Hypertenze, návaly horka Hypotenze (u některých pacientů byly přítomné rizikové faktory)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	*Méně časté*	Kašel, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	*Časté* *Méně časté*	Nauzea, zvracení, průjem Dyspepsie, bolesti v nadbřišku, bolesti břicha, gastroezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, ezofagitida, bolesti zubů, gastritida[#]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	*Méně časté*	Vyrážka, hyperhidróza, pruritus, erytém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	*Časté*	Myalgie, artralgie, bolesti kostí, bolesti zad, bolesti končetin
	Méně časté	Bolesti krku, muskuloskeletální ztuhlost, otoky kloubů, svalové křeče, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální bolest, ztuhlost kloubů, artritida, svalová slabost
	Vzácné	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru† (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)
	Velmi vzácné	Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)
	*Není známo***	Osteonekróza čelisti (viz body 4.4 a 4.8 Účinky dle tříd).
Poruchy ledvin a močových cest	*Méně časté*	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, polakisurie, proteinurie
	*Není známo***	Porucha funkce ledvin. Vzácné případy selhání ledvin vyžadující dialýzu a vzácné případy končící úmrtím byly hlášeny u pacientů s preexistující renální dysfunkcí nebo jinými rizikovými faktory jako je pokročilý věk, současně podávané nefrotoxické léčivé přípravky, současná diuretická terapie nebo dehydratace v období po infuzi (viz body 4.4 a 4.8 Účinky dle tříd)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	*Velmi časté*	Pyrexie
	Časté	Onemocnění podobné chřipce, zimnice, únava, astenie, bolesti, malátnost, reakce v místě aplikace infuze
	Méně časté	Periferní otoky, žízeň, reakce akutní fáze, bolest hrudníku jiného než srdečního původu
	*Není známo***	Sekundární dehydratace následující po příznacích jako je pyrexie, zvracení a průjem po podání dávky
Vyšetření	*Časté*	Zvýšená hladina C-reaktivního proteinu
	Méně časté	Snížená hladina kalcia v krvi

Pozorováno u pacientů, kteří současně užívali glukokortikoidy.

* Časté pouze u Pagetovy kostní choroby.

** Založeno na hlášeních po uvedení přípravku na trh. Četnost na základě dostupných údajů není možné stanovit.

† Zjištěno po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Fibrilace síní
Ve studii HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) (viz bod 5.1) byl celkový výskyt fibrilace síní 2,5 % (96 z 3 862) ve skupině pacientů léčených přípravkem Aclasta a 1,9 % ve skupině s placebem (75 z 3 852). Podíl závažných nežádoucích příhod fibrilace síní byl vyšší u pacientů léčených přípravkem Aclasta (1,3 %) (51 z 3 862) oproti skupině pacientů s placebem (0,6 %) (22 z 3 852). Mechanismus zvýšeného výskytu atriálních fibrilací není znám. Ve studiích osteoporózy (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) byla souhrnná incidence fibrilace síní mezi přípravkem Aclasta (2,6 %) a placebem (2,1 %) srovnatelná. Souhrnná incidence závažných nežádoucích příhod fibrilace síní byla 1,3 % ve skupině s přípravkem Aclasta a 0,8 % ve skupině s placebem.

Účinky dle tříd
Porucha funkce ledvin
Kyselina zoledronová byla spojována s poruchou funkce ledvin, která se projevila jako zhoršení ledvinných funkcí (tzn. zvýšený sérový kreatinin) a ve vzácných případech akutním selháním ledvin. Porucha funkce ledvin bylo pozorováno po aplikaci kyseliny zoledronové především u pacientů s již existující dysfunkcí ledvin nebo dalšími rizikovými faktory (např. pokročilý věk, pacienti s onkologickým onemocněním podstupující chemoterapii, pacienti se současně podávanými nefrotoxickými léčivými přípravky, současnou diuretickou léčbou, těžkou dehydratací), z nichž většina dostávala dávku 4 mg každé 3-4 týdny, bylo to však pozorováno také u pacientů po jednorázovém podání.

V klinických studiích s osteoporózou byly po dobu tří let změny clearance kreatininu (změřeno jednou za rok před podáním dávky) a výskyt renálního selhání nebo zhoršení funkce ledvin u léčebných skupin s přípravkem Aclasta a placebem srovnatelné. Bylo pozorováno přechodné desetidenní zvýšení kreatininu v séru u 1,8 % pacientů léčených přípravkem Aclasta oproti 0,8 % pacientů léčených placebem.

Hypokalcemie
V klinických studiích s osteoporózou mělo následně po podání přípravku Aclasta přibližně 0,2 % pacientů nápadný pokles sérové hladiny kalcia (méně než 1,87 mmol/l). Nebyly však pozorovány žádné symptomatické případy hypokalcemie.

V klinické studii Pagetovy kostní choroby byla pozorována symptomatická hypokalcemie přibližně u 1 % pacientů, u všech těchto pacientů byl jejich stav upraven.

V rozsáhlé klinické studii prokázala laboratorní vyšetření přechodné asymptomatické snížení hladiny kalcia oproti normálním hodnotám (méně než 2,10 mmol/l) u 2,3 % pacientů léčených přípravkem Aclasta, zatímco ve studiích Pagetovy choroby byly tyto hodnoty zjištěny u 21 % pacientů užívajících přípravek Aclasta. Četnost výskytu hypokalcemie byla po dalších infuzích mnohem nižší.

Všem pacientům byly podávány adekvátní dávky vitaminu D a kalcia ve studii u postmenopauzální osteoporózy, ve studii prevence klinických zlomenin po zlomenině celkového proximálního femuru a ve studii s Pagetovou kostní chorobou (viz také bod 4.2). Ve studii prevence klinických zlomenin po nedávné zlomenině celkového proximálního femuru nebyly hladiny vitaminu D rutinně stanovovány, ale většina pacientů dostala před podáním přípravku Aclasta nárazovou dávku vitaminu D (viz bod 4.2).

Lokální reakce
V rozsáhlé klinické studii byly po podání kyseliny zoledronové hlášeny lokální reakce v místě aplikace (0,7 %) jako zčervenání, otok a/nebo bolest.

Osteonekróza čelisti
Převážně u pacientů se zhoubnými nádory léčených léčivými přípravky inhibujícími resorpci kostí, včetně kyseliny zoledronové, byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti (viz bod 4.4). V rozsáhlé klinické studii, do které bylo zahrnuto 7736 pacientů, byla hlášena osteonekróza čelisti u jednoho pacienta léčeného přípravkem Aclasta a jednoho pacienta léčeného placebem. Po uvedení přípravku na trh byly pro přípravek Aclasta hlášeny případy osteonekrózy čelisti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Klinické zkušenosti s akutním předávkováním jsou omezené. Pacienti, kteří dostávali vyšší dávky, než je dávka doporučená, musí být pečlivě sledováni. Při předávkování s následnou klinicky signifikantní hypokalcemií je možné dosáhnout nápravy perorálním podáním kalcia a/ nebo intravenózní infuzí kalcium glukonátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky pro léčbu kostních onemocnění: bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Mechanismus účinku

Kyselina zoledronová patří do skupiny bisfosfonátů, které obsahují dusík, a působí především v kostech. Je to inhibitor osteoklasty vyvolané resorpce kostí.

Farmakodynamické účinky

Selektivní působení bisfosfonátů na kost je založené na jejich vysoké afinitě k mineralizované kosti.

Hlavním molekulárním cílem kyseliny zoledronové v osteoklastech je enzym farnesylpyrofosfátsyntáza. Dlouhé působení kyseliny zoledronové lze přičíst její vysoké vazebné afinitě k aktivnímu místu farnesylpyrofosfátsyntázy (FPP) a její vysoké vazebné afinitě ke kostnímu minerálu.

Léčba přípravkem Aclasta rychle snížila míru kostního obratu ze zvýšených postmenopauzálních hladin, přičemž markery resorpce dosáhly minima za 7 dní a markery novotvorby za 12 týdnů. Poté se kostní markery stabilizovaly na premenopauzálních hodnotách. Při opakovaném dávkování jednou za rok nedošlo k progresivnímu snížení markerů kostního obratu.

Klinická účinnost léčby postmenopauzální osteoporózy (PFT)

Účinnost a bezpečnost přípravku Aclasta v dávkování 5 mg jednou ročně ve 3 po sobě následujících letech byla prokázána u žen v postmenopauze (7 736 žen ve věku 65-89 let) buď s: denzitou kostní hmoty krčku femuru (BMD) s T-skóre ≤–1,5 a se současně nejméně dvěma mírnými nebo jednou středně závažnou vertebrální zlomeninou (zlomeninami); nebo BMD T-skóre v krčku femuru ≤–2,5 s nebo bez průkazu současné vertebrální zlomeniny (zlomenin). 85 % pacientů nikdy předtím bisfosfonáty nedostávalo. Ženy, u nichž byl sledován výskyt vertebrálních zlomenin, nedostávaly souběžnou osteoporotickou léčbu, která ale byla přípustná u žen sledovaných s výskytem zlomeniny celkového proximálního femuru a ostatních klinických zlomenin. Souběžná osteoporotická léčba zahrnovala: kalcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonální substituční léčbu, tibolon; jiné bisfosfonáty byly nepřípustné. Všechny ženy dostávaly denně přípravky s 1000 až 1500 mg elementárního kalcia a 400 až 1200 IU vitaminu D.

Účinek na morfometrické vertebrální zlomeniny
Aclasta významně snížila výskyt jedné nebo více nových vertebrálních zlomenin po dobu tří let, přičemž k signifikantnímu snížení incidence došlo již v prvním roce (viz Tabulka 2).

Tabulka 2 Přehled účinnosti na vertebrální zlomeniny ve 12., 24. a 36. měsíci

Výsledek	Aclasta (%)	Placebo (%)	Absolutní snížení výskytu zlomenin v % (CI)	Relativní snížení výskytu zlomenin v % (CI)
Nejméně jedna nová vertebrální zlomenina (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Nejméně jedna nová vertebrální zlomenina (0-2 roky)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Nejméně jedna nová vertebrální zlomenina (0-3 roky)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p <0,0001				

Ve skupině pacientů ve věku nad 75 let včetně, kteří byli léčeni přípravkem Aclasta, se snížilo riziko vertebrálních zlomenin ve skupině o 60 % oproti skupině s placebem (p<0,0001).

Účinek na zlomeniny celkového proximálního femuru
Aclasta prokázala konzistentní účinek po dobu 3 let, jehož výsledkem bylo 41 % snížení rizika zlomeniny celkového proximálního femuru (95 % CI, 17 % až 58 %). Výskyt zlomenin celkového proximálního femuru byl 1,44 % u pacientek léčených přípravkem Aclasta oproti 2,49 % u pacientek léčených placebem. Riziko bylo sníženo o 51 % u pacientů, kteří neužívali bisfosfonáty a o 42 % u pacientů, kterým byla povolena souběžná osteoporotická léčba.

Účinek na ostatní klinické zlomeniny
Všechny klinické zlomeniny byly ověřeny na základě radiografických a/nebo klinických průkazů. Přehled výsledků je uveden v Tabulce 3.

Tabulka 3 Porovnání výskytu klíčových klinických zlomenin během 3 let

Výsledek	Aclasta (N=3 875) míra výskytu (%)	Placebo (N=3 861) míra výskytu (%)	Absolutní snížení výskytu zlomenin v % (CI)	Relativní snížení rizika výskytu zlomenin v % (CI)
Jakákoliv klinická zlomenina (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Klinická vertebrální zlomenina (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Nevertebrální zlomenina (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

*p<0,001, **p<0,0001

(1) vyjma zlomenin prstů na rukou, na nohou a zlomenin v obličeji

(2) včetně hrudních a bederních klinických vertebrálních zlomenin

Účinek na denzitu kostní hmoty (BMD)
Aclasta významně zvýšila BMD v oblasti bederní páteře, kyčlích, a distální části radia oproti léčbě placebem ve všech časových bodech studie (6., 12., 24. a 36. měsíci). Za 3 roky došlo následkem léčby přípravkem Aclasta ve srovnání s placebem ke zvýšení BMD v bederní páteři o 6,7 %, v proximálním femuru celkově o 6,0 %, v krčku femuru o 5,1 % a v distální části radia o 3,2 %.

Histologie kosti
Bioptické vzorky kosti byly získány ze hřebenu kosti kyčelní 1 rok po třetí jednoroční dávce u 152 postmenopauzálních pacientek s osteoporózou léčených přípravkem Aclasta (N=82) nebo placebem (N=70). Histomorfometrická analýza ukázala 63 % snížení kostního obratu. Osteomalacie, fibróza kostní dřeně ani tvorba pletivové kosti nebyly u pacientek léčených přípravkem Aclasta zjištěny. Stopy tetracyklinu byly detekovány až na jedinou výjimku ve všech 82 bioptických vzorcích u pacientek s přípravkem Aclasta. Analýza provedená mikropočítačovou tomografií (µCT) prokázala zvýšení objemu trabekulární kosti a zachování struktury trabekulární kosti u pacientek léčených přípravkem Aclasta oproti placebu.

Markery kostního obratu
Kostní izoenzym alkalické fosfatázy (bone specific alkaline phosphatase - BSAP), sérový N-terminální propeptid kolagenu I (P1NP) a sérový beta-C-telopeptid (b-CTx) byly hodnoceny během studie v pravidelných intervalech u podskupin, do kterých bylo zařazeno 517 až 1246 pacientek. Ve 12. měsíci léčba jednoroční dávky přípravku Aclasta 5 mg dosáhla významného snížení BSAP o 30 % v porovnání s výchozími hodnotami, ve 36. měsíci se snížení udrželo na 28 % pod výchozími hodnotami. Ve 12. měsíci byl P1NP významně snížen o 61 % pod výchozími hodnotami a ve 36. měsíci se snížení udrželo na 52 % pod výchozími hodnotami. Ve 12. měsíci byl b-CTx významně snížen o 61 % pod výchozími hodnotami a ve 36. měsíci se snížení udrželo na 55 % pod výchozími hodnotami. Během tohoto celého období byly markery kostního obratu koncem každého roku na premenopauzální hodnotě. Opakování dávky nevedlo k dalšímu snížení markerů kostního obratu.

Účinek na tělesnou výšku
Ve tříleté studii osteoporózy byla jednou za rok změřena výška použitím stadiometru. Ve skupině s přípravkem Aclasta byla ztráta výšky přibližně o 2,5 mm menší oproti placebu (95 % CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

Doba pracovní neschopnosti
Aclasta v porovnání s placebem signifikantně snížila střední dobu omezené aktivity kvůli bolestem zad o 17,9 dnů a dobu strávenou na lůžku kvůli bolestem zad o 11,3 dnů a signifikantně snížila střední dobu omezené aktivity kvůli zlomeninám o 2,9 dnů a dobu strávenou na lůžku kvůli zlomeninám o 0,5 dne (celkem p<0,01).

Klinická účinnost v léčbě osteoporózy u pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin po nedávné zlomenině celkového proximálního femuru (RFT)

Incidence klinických zlomenin, zahrnující zlomeniny vertebrální, nevertebrální a zlomeniny celkového proximálního femuru, byla hodnocena u 2 127 mužů a žen ve věku 50-95 let (průměrný věk 74,5 roků) s nedávnou (do 90 dnů) zlomeninou celkového proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu, kteří byli sledováni v průměru po dobu 2 let, kdy byli léčeni Aclastou. Přibližně 42 % pacientů mělo BMD T-skóre v krčku femuru pod –2,5 a přibližně 45 % nad –2,5. Aclasta byla podávána jednou za rok až do doby, kdy byly nejméně u 211 pacientů potvrzeny klinické zlomeniny. Hladiny vitaminu D nebyly rutinně stanovovány, ale většině pacientů byla podána nárazová dávku vitaminu D (50 000 až 125 000 UI perorálně nebo intramuskulárně) 2 týdny před infuzí. Všichni účastníci byli suplementováni 1 000 až 1 500 mg elementárního kalcia a 800 až 1 200 UI vitaminu D denně. U 95 % pacientů byla infuze podána po dvou nebo více týdnech po reparaci zlomeniny celkového proximálního femuru, přičemž medián doby podání infuze byl přibližně 6 týdnů po reparaci zlomeniny celkového proximálního femuru. Primárním parametrem účinnosti byla incidence klinických zlomenin v průběhu trvání studie.

Účinek na všechny klinické zlomeniny
Incidence klíčových ukazatelů rizika klinických zlomenin je uvedena v Tabulce 4.

Tabulka 4 Porovnání výskytu klíčových klinických zlomenin mezi léčebnými rameny

Výsledek	Aclasta (N=1 065) míra výskytu (%)	Placebo (N=1 062) míra výskytu (%)	Absolutní snížení výskytu zlomenin v % (CI)	Relativní snížení rizika výskytu zlomenin v % (CI)
Jakákoliv klinická zlomenina (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35(16; 50)**
Klinická vertebrální zlomenina (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nevertebrální zlomenina (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p<0,05, **p<0,01 (1) vyjma zlomenin prstů na rukou, na nohou a zlomenin v obličeji (2) včetně hrudních a bederních klinických vertebrálních zlomenin				

Studie nebyla zaměřena na prokázání signifikantního rozdílu ve zlomeninách celkového proximálního femuru, ale byl pozorován trend snížení nových zlomenin celkového proximálního femuru.

Ve skupině pacientů léčených přípravkem Aclasta byla celková (zahrnující všechny kauzality) mortalita 10 % (101 pacientů) oproti 13 % (141 pacientů) v placebo skupině. To odpovídá snížení rizika celkové mortality o 28 % (p=0,01).

Incidence opožděného hojení zlomeniny celkového proximálního femuru byla srovnatelná mezi přípravkem Aclasta (34 [3,2 %]) a placebem (29 [2,7 %]).

Účinek na denzitu kostní hmoty (BMD)
Ve studii HORIZON-RFT léčba přípravkem Aclasta v porovnání s placebem významně zvýšila BMD v celé kyčli a krčku femuru ve všech časových intervalech. Za 24 měsíců léčby přípravkem Aclasta došlo v porovnání s placebem ke zvýšení BMD v celé kyčli o 5,4 % a v krčku femuru o 3,4 %.

Klinická účinnost u mužů

Do studie HORIZON-RFT bylo randomizováno 508 mužů a u 185 pacientů byla za 24 měsíců stanovena BMD. Při srovnání s účinky pozorovanými u žen v postmenopauze ve studii HORIZON-PFT, bylo za 24 měsíců u pacientů léčených přípravkem Aclasta pozorováno podobné významné zvýšení BMD o 3,6 % v celkovém proximálním femuru. Studie nebyla uspořádána k tomu, aby prokázala snížení klinických zlomenin u mužů; incidence klinických zlomenin byla 7,5 % u mužů léčených přípravkem Aclasta oproti 8,7 % u mužů užívajících placebo.

V jiné studii u mužů (studie CZOL446M2308) byla prokázána noninferiorita přípravku Aclasta podávané v infuzi jednou za rok v porovnání s týdně podávaným alendronátem, kde hodnoceným parametrem byla percentuální změna BMD v bederní páteři oproti výchozí hodnotě po 24 měsících sledování.

Klinická účinnost v léčbě osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy

Účinnost a bezpečnost přípravku Aclasta v léčbě a prevenci osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, stratifikované, aktivní léčbou kontrolované studii s 833 muži a ženami ve věku 18-85 let (střední věk mužů 56,4 roku; střední věk žen 53,5 roku), kteří byli léčeni perorálně podávaným prednisonem (dávky > 7,5 mg/den) nebo jeho ekvivalentem. Pacienti byli rozděleni podle délky trvání léčby glukokortikoidy před randomizací (≤ 3 měsíce versus > 3 měsíce). Studie trvala 1 rok. Pacienti byli randomizováni buď k léčbě přípravkem Aclasta jedinou infuzí 5 mg nebo k léčbě perorálním risedronátem v dávce 5 mg jednou denně po dobu jednoho roku. Všichni účastníci byli suplementováni 1 000 mg elementárního vápníku a 400-1 000 IU vitaminu D denně. Účinnost byla založena na průkazu non-inferiority v porovnání s risedronátem ve smyslu percentuální změny v BMD bederní páteře mezi hodnotou ve 12. měsíci a výchozí hodnotou v rámci preventivní a léčené podskupiny. Většina pacientů pokračovala během 1 roku trvání studie s léčbou glukokortikoidy.

Účinek na hustotu kostního minerálu (BMD)
Zvýšení BMD v obratlích bederní páteře a krčku femuru bylo ve 12. měsíci signifikantně vyšší ve skupině léčené přípravkem Aclasta ve srovnání se skupinou léčenou risedronátem ($p<0,03$ pro všechna srovnání). V podskupině pacientů, kteří užívali glukokortikosteroidy po dobu delší než 3 měsíce před randomizací, zvýšil přípravek Aclasta BMD bederní páteře o 4,06 % oproti 2,71 % v případě risedronátu (střední rozdíl: 1,36 %; $p<0,001$). V podskupině pacientů, kteří užívali glukokortikoidy po dobu 3 měsíce či méně před randomizací, zvýšil přípravek Aclasta BMD bederní páteře o 2,60 % oproti 0,64 % u risedronátu (střední rozdíl: 1,96 %; $p<0,001$). Studie nebyla zaměřena na průkaz snížení počtu klinických zlomenin v porovnání s risedronátem. Ve skupině pacientů léčených přípravkem Aclasta se vyskytlo 8 zlomenin oproti 7 zlomeninám ve skupině pacientů léčených risedronátem ($p=0,8055$).

Klinická účinnost léčby Pagetovy kostní choroby

Přípravek Aclasta byl studován u pacientů, mužů i žen, starších 30 let s radiograficky prokázanou primární lehkou až středně těžkou formou Pagetovy kostní choroby (při vstupu do studie odpovídala pro danou věkovou skupinu střední hodnota hladiny alkalické fosfatázy v séru 2,6–3,0násobku horní hranice normální hodnoty).

Účinnost jedné infuze 5 mg kyseliny zoledronové v porovnání s perorálním podáváním dávky 30 mg risedronátu denně po dobu 2 měsíců byla prokázána ve dvou šestiměsíčních srovnávacích studiích. Po šesti měsících léčby přípravkem Aclasta bylo dosaženo odpovědi u 96 % (169/176) a 89 % (156/176) a normalizace sérové alkalické fosfatázy (SAP) ve srovnání s léčbou risedronátem, kde bylo odpovědi dosaženo u 74 % (127/171) a normalizace SAP u 58 % (99/171), ($p < 0,001$).

Na základě souhrnných údajů získaných při šestiměsíčním sledování byl, ve srovnání s výchozím stavem, zaznamenán podobný pokles intenzity bolesti a omezení v důsledku bolesti jak při léčbě přípravkem Aclasta, tak při léčbě risedronátem.

Pacienti, kteří byli klasifikováni jako reagující na léčbu (respondenti) na konci 6. měsíce základní studie, se kvalifikovali pro zařazení do prodlouženého sledovacího období. Ze 153 pacientů léčených přípravkem Aclasta a 115 pacientů léčených risedronátem, kteří se účastnili prodlouženého sledování, si terapeutickou odpověď na léčbu po 3,8 letech následného sledování (střední hodnota sledování po léčbě) byl podíl pacientů ukončujících prodloužené sledovací období z důvodu potřeby opakované léčby (klinické rozhodnutí) vyšší pro risedronát (48 pacientů, nebo 41,7 %) ve srovnání s kyselinou zoledronovou (11 pacientů, nebo 7,2 %). Průměrná doba ukončení prodlouženého sledovacího období z důvodu potřeby opakovaného zahájení léčby Pagetovy choroby po iniciálním podání dávky byla delší pro kyselinu zoledronovou (7,7 roku) než pro risedronát (5,1 roku).

Šest pacientů, kteří dosáhli odpovědi na léčbu 6 měsíců po léčbě přípravkem Aclasta a později u nich došlo k relapsu onemocnění během prodlouženého sledovacího období, byli opakovaně léčeni přípravkem Aclasta s průměrnou dobou 6,5 roku od zahajovací léčby k opakování léčby. Pět ze 6 pacientů mělo SAP v normálním rozmezí v 6. měsíci (Last Observation Carried Forward analýza LOCF).

Histologie kostí byla hodnocena u 7 pacientů s Pagetovou kostní chorobou po 6 měsících léčby 5 mg kyseliny zoledronové. Výsledky biopsie kostí prokázaly normální kvalitu kostí bez známek zhoršené kostní přestavby a bez známek poruch mineralizace. Tyto výsledky byly konzistentní s biochemickými markery průkazu normalizace kostní přestavby.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Aclasta u všech podskupin pediatrické populace u Pagetovy kostní choroby, osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin, osteoporózy u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin a prevence klinických zlomenin po zlomenině celkového proximálního femuru u žen a mužů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Následující farmakokinetické údaje získané po jednorázové a opakované 5 a 15minutové infuzi 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledronové 64 pacientům nebyly závislé na dávce.

Distribuce

Po zahájení infuze kyseliny zoledronové stoupá rychle koncentrace účinné látky v plazmě a dosahuje vrcholu na konci infuze. Potom následuje rychlý pokles, za 4 hodiny na < 10 % vrcholové koncentrace. Za 24 hodin je v plazmě méně než 1 % účinné látky následované prodlouženým obdobím velmi nízké koncentrace, která nepřesahuje 0,1 % vrcholové koncentrace.

Eliminace

Intravenózně aplikovaná kyselina zoledronová je vylučována třífázovým procesem: rychlým dvojfázovým mizením z krevního oběhu s poločasem $t_{½\alpha}$ 0,24 a $t_{½\beta}$ 1,87 hodin a následnou dlouhou fází vylučování s terminálním poločasem vylučování $t_{½\gamma}$ 146 hodin. Po opakovaném podání účinné látky každých 28 dnů nebyla pozorována její akumulace. Charakter úvodních fází (α a β, s hodnotami $t_{½}$ uvedenými výše) patrně vyjadřuje rychlý vstup do kostí a renální exkreci.

Kyselina zoledronová není metabolizována a je vylučována v nezměněné formě ledvinami. Za prvních 24 hodin bylo v moči nalezeno 39 ± 16 % podané dávky, zatímco zbývající část je primárně vázána v kostech. Vychytávání v kostech je časté u všech bisfosfonátů a je pravděpodobně důsledkem strukturální podobnosti s pyrofosfátem. Doba retence kyseliny zoledronové v kostech je stejně jako u jiných bisfosfonátů velmi dlouhá. Z kostní tkáně je velmi pomalu uvolňována zpět do oběhu a vylučována ledvinami. Celková tělesná clearance je 5,04 ± 2,5 l/h, je nezávislá na dávce, pohlaví, věku, rase a tělesné hmotnosti. Bylo zjištěno, že interindividuální variabilita plazmatické clearance kyseliny zoledronové byla 36 % a intraindividuální variabilita plazmatické clearance kyseliny zoledronové byla 34 %. Prodloužení doby infuze z 5 na 15 minut způsobilo pokles koncentrace kyseliny zoledronové na konci infuze o 30 %, ale neovlivnilo AUC plazmatické koncentrace v průběhu času.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Studie interakcí s jinými léčivými přípravky nebyly s kyselinou zoledronovou provedeny. Vzhledem k tomu, že kyselina zoledronová není u lidí metabolizována a že látka má malou nebo žádnou schopnost působit přímo a/nebo ireverzibilně jako na metabolismu závislý inhibitor enzymů P450, je nepravděpodobné, že by kyselina zoledronová snižovala metabolickou clearance látek, které jsou metabolizovány enzymatickými systémy cytochromu P450. Kyselina zoledronová není silně vázána na proteiny plazmy (přibližně se váže z 43-55 %) a vazebnost není závislá na koncentraci. Z tohoto důvodu jsou nepravděpodobné interakce vyplývající z vytěsnění léčivých přípravků silně se vážících na proteiny plazmy.

Specifické populace (viz bod 4.2)

Porucha funkce ledvin
Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearance kreatininu. Ledvinná clearance představuje 75 ± 33 % clearance kreatininu, která u 64 sledovaných pacientů byla v průměru 84 ± 29 ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo, ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin, pozorováno malé zvýšení $AUC_{(0-24h)}$, přibližně o 30 % až 40 %, bez akumulace přípravku po opakovaném podání bez ohledu na funkci ledvin, z čehož lze usoudit, že u mírné (Cl_{cr}= 50–80 ml/min) a středně těžké poruchy funkce ledvin až do clearance kreatininu 35 ml/min není nutná úprava dávky. Použití přípravku Aclasta u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika renálního selhání v této populaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Nejvyšší jednorázová intravenózně podaná dávka, při které nedošlo k žádnému úmrtí zvířat, byla pro myši 10 mg/kg a u potkanů 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti. U psů byla jednorázová dávka 1,0 mg/kg (6násobek doporučené dávky pro člověka), podaná intravenózní infuzí po dobu 15 minut, dobře tolerována, bez ovlivnění funkce ledvin.

Subchronická a chronická toxicita

Ve studii s potkany bylo zjištěno, že ledvinami byly dobře tolerovány dávky zoledronové kyseliny 0,6 mg/kg (6násobek klinické dávky) podávané intravenózní infuzí po dobu 15 minut, ve třídenních intervalech (celkem 6 infuzí, aby bylo dosaženo takové kumulativní dávky, která odpovídá AUC rovnající se 6násobku klinické dávky u člověka). Naproti tomu u psů byly dobře tolerovány dávky 0,25 mg/kg podávané v pěti patnáctiminutových infuzích, v intervalech 2–3 týdnů (kumulativní dávka zde odpovídala 7násobku klinické dávky u člověka). Ve studiích s parenterálním podáním formou bolusu dobře tolerované dávky klesaly s přibývající délkou trvání studie: denní dávky 0,2 mg/kg u potkanů a 0,02 mg/kg u psů byly po dobu 4 týdnů dobře tolerovány, ale po dobu 52 týdnů byly dobře snášeny pouze dávky 0,01 mg/kg (potkani) a 0,005 mg/kg (psi).

Dlouhodobé opakované podávání při kumulativních expozicích, které dostatečně přesahovaly maximální zamýšlené lidské expozice, vyvolalo toxické účinky v jiných orgánech, včetně zažívacího traktu a jater a místa intravenózní aplikace. Klinický význam těchto nálezů není znám. Nejčastějšími nálezy po opakovaném podání studovaných dávek zvířatům v době růstu bylo, téměř po všech dávkách, zvýšení primární spongiózy v metafýzách dlouhých kostí. Tyto nálezy reflektují farmakologické antiresorpční vlastnosti přípravku.

Reprodukční toxicita

Studie teratogenity byly provedeny u dvou druhů zvířat, v obou případech po subkutánním podání. U potkanů byla teratogenita pozorována po dávkách ≥ 0,2 mg/kg a manifestovala se zevními, viscerálními a kostními malformacemi. Dystokie byla pozorována po nejnižší dávce (0,01 mg/kg tělesné hmotnosti) testované na potkanech. U králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní nebo embryo/fetální účinky, ačkoliv toxicita pro matku byla zřetelná po dávce 0,1 mg/kg vzhledem k poklesu hladiny kalcia v séru.

Mutagenní a kancerogenní potenciál

V provedených testech mutagenity a kancerogenity nebyl pro kyselinu zoledronovou prokázán žádný mutagenní ani kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Dihydrát natrium-citrátu
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí přijít do styku s žádným roztokem, který obsahuje kalcium. Aclasta nesmí být smíchána nebo podána intravenózně s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička: 3 roky

Po otevření: 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C

Z mikrobiologického hlediska musí být roztok použit okamžitě. Pokud není použit ihned, je za podmínky a dobu uchovávání před použitím odpovědný uživatel. Celková doba po otevření by neměla být při teplotě 2 °C – 8 °C delší než 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

100 ml roztoku v průhledné umělohmotné lahvičce uzavřené bromobutylovou gumovou zátkou potaženou fluoro-polymerem, s aluminium/polypropylenovým víčkem s odtrhovací částí.

Aclasta je dodávaná v baleních obsahujících jednu lahvičku nebo ve vícečetných baleních, které se skládají z pěti balení, z nichž každé obsahuje jednu lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové podání.
Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic.

Pokud je roztok uchováván v chladničce, musí se před použitím předem vyjmout, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty. Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. dubna 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 19. dubna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby byl aktualizován vzdělávací program zavedený pro registrované indikace léčby osteoporózy u postmenopauzálních žen a mužů se zvýšeným rizikem zlomenin, včetně pacientů s nedávnou zlomeninou celkového proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu a léčby osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy u postmenopauzálních žen a mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. Vzdělávací program obsahuje následující:
- Informace pro lékaře
- Soubor informací pro pacienta

Informace pro lékaře by měly obsahovat následující nejdůležitější prvky:

- Souhrn údajů o přípravku
- Kartu upozorňující na následující klíčové informace:
    - Nutnost vyhodnotit clearance kreatininu na základě aktuální tělesné hmotnosti s použitím rovnice Cockroft-Gault před každou léčbou přípravkem Aclasta
    - Kontraindikace u pacientů s hodnotou clearance kreatininu < 35 ml/min
    - Informace o kontraindikaci v těhotenství a u kojících žen z důvodu potenciální teratogenity
    - Informace o adekvátní hydrataci pacienta zejména pacientů v pokročilém věku a užívajících diuretickou léčbu
    - Nutnost podávat infuzi přípravku Aclasta pomalu po dobu nejméně 15 minut
    - Jednoroční dávkovací režim
    - Informaci o doporučení zajistit adekvátní příjem kalcia a vitaminu D při podání přípravku Aclasta
    - Informace o nutnosti vhodné fyzické aktivity, nekouření a dodržování zdravé životosprávy
- Soubor informací pro pacienta

Má být poskytnut soubor informací pro pacienta, který má obsahovat následující nejdůležitější informace:

- Informace o kontraindikaci u pacientů se závažnými problémy s ledvinami
- Informace o kontraindikaci v těhotenství a u kojících žen
- Informaci o nutnosti užívání adekvátní dávky kalcia a vitaminu D, nutnosti vhodné fyzické aktivity, nekuřáctví a zdravé životosprávy
- Informace o nejdůležitějších příznacích a projevech závažných nežádoucích účinků
- Kdy vyhledat zdravotní péči

Soubor informací pro pacienta má dále zahrnovat následující dokumenty:

- Příbalovou informaci pro pacienta
- Pacientskou informační kartu pojednávající o osteonekróze čelisti

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (S “BLUE BOXEM”) PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aclasta 5 mg infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 100 ml lahvička obsahuje acidum zolendronicum 5 mg (jako monohydrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, dihydrát natrium-citrátu, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 lahvička obsahující 100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření: 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/308/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aclasta 5 mg infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 lahvička obsahuje acidum zolendronicum 5 mg (jako monohydrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, dihydrát natrium-citrátu, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření: 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/308/001	Jednotkové balení
EU/1/05/308/002	Vícečetné balení

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA PRO VNITŘNÍ OBAL (BEZ „BLUE BOXU“)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aclasta 5 mg infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 100 ml lahvička obsahuje 5 mg kyseliny zoledronové (jako monohydrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, dihydrát natrium- citrátu, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 lahvička obsahující 100 ml
Složka vícečetného balení. Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření: 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/308/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU VÍCEČETNÉHO BALENÍ (VČETNĚ "BLUE BOX")

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aclasta 5 mg infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 100 ml lahvička obsahuje 5 mg kyseliny zoledronové (jako monohydrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, dihydrát natrium-citrátu, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

Vícečetné balení obsahující 5 lahviček, jedna lahvička 100 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po otevření: 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/05/308/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Aclasta 5 mg infuzní roztok
acidum zoledronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude podán tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Aclasta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Aclasta používat
3. Jak se přípravek Aclasta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aclasta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Aclasta a k čemu se používá

Aclasta obsahuje léčivou látku kyselinu zoledronovou. Patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných bisfosfonáty a užívá se k léčbě postmenopauzálních žen a dospělých mužů s osteoporózou nebo osteoporózy způsobené léčbou kortikosteroidy užívanými k léčbě zánětu a Pagetovy kostní choroby u dospělých.

Osteoporóza
Osteoporóza je onemocnění charakterizované řídnutím a zeslabováním kostí a je časté u žen po menopauze, ale může se vyskytnout i u mužů. V menopauze přestávají vaječníky produkovat ženský hormon estrogen, který pomáhá udržovat kosti zdravé. Po menopauze dochází k řídnutí kostí, kosti se stávají slabšími a snadněji se lámou. Osteoporóza se také může vyskytovat u mužů a žen při dlouhotrvajícím užívaní steroidů, což může ovlivňovat pevnost kostí. Mnoho pacientů s osteoporózou sice nemá žádné příznaky, ale přesto jim hrozí riziko zlomenin, protože osteoporóza jejich kosti oslabuje. Snížení hladin cirkulujících pohlavních hormonů, především estrogenů vznikajících přeměnou z androgenů, hraje také roli v pozvolnější ztrátě kostní hmoty pozorované u mužů. U žen i u mužů přípravek Aclasta kosti zpevňuje, a tím snižuje riziko jejich zlomení. Aclasta je také používána u pacientů, u nichž nedávno došlo ke zlomenině krčku stehenní kosti při malém úrazu, jako je pád, a proto u nich hrozí riziko dalších kostních zlomenin.

Pagetova kostní choroba
Normálně je stará kost odbourávána a nahrazována novou kostí. Tento proces se nazývá přestavba kostí. U Pagetovy choroby je přestavba kosti příliš rychlá a nová kost se tvoří nesprávným způsobem, výsledkem je slabší kost než za normálních okolností. Pokud není Pagetova choroba léčena, může dojít k deformaci a bolestivosti kostí a také k jejich lámavosti. Aclasta působí tak, že vrací přestavbu kostí k normálnímu procesu, zabezpečuje stavbu normální kosti a tím obnovuje sílu kostí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Aclasta používat

Před podáním přípravku Aclasta dodržujte pečlivě všechny pokyny lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Nepoužívejte přípravek Aclasta:
- jestliže jste alergický(á) na kyselinu zoledronovou, jiné bisfosfonáty nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte hypokalcemií (máte příliš nízkou hladinu vápníku v krvi).
- jestliže trpíte závažnými problémy s ledvinami.
- jestliže jste těhotná.
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Aclasta se poraďte se svým lékařem:
- jestliže jste již léčen(a) jakýmkoli lékem obsahujícím kyselinu zoledronovou, která je také léčivou látkou přípravku Aclasta (kyselina zoledronová se u dospělých pacientů s určitými typy rakoviny používá k předcházení kostním komplikacím nebo ke snížení množství vápníku).
- jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) onemocněním ledvin.
- jestliže nejste schopen(a) denně užívat kalcium.
- jestliže Vám byla chirurgicky odstraněna některá nebo všechna příštítná tělíska.
- jestliže Vám byly odstraněny části střev.

Nežádoucí účinek zvaný osteonekróza čelisti (OČ) (kostní poškození čelisti) byl hlášen v postmarketingovém období u pacientů užívajících přípravek Aclasta (kyselina zoledronová) k léčbě osteoporózy. OČ se může objevit také po ukončení léčby.

Je důležité pokusit se zabránit vzniku OČ, protože jde o bolestivý stav, který se může obtížně léčit. Abyste snížil(a) riziko vzniku osteonekrózy čelisti, můžete provést některá opatření.

Před zahájením léčby přípravkem Aclasta informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru pokud
- máte jakékoli potíže v dutině ústní nebo se zuby, například špatné zdraví chrupu, onemocnění dásní nebo plánované extrakce zubů;
- pokud si nenechávate pravidelně ošetřovat chrup nebo Vám nebylo po dlouhou dobu provedeno vyšetření chrupu;
- pokud kouříte (protože může dojít ke zvýšení rizika dentálních potíží);
- pokud jste byli dříve léčeni bisfosfonáty (užívané k léčbě nebo prevenci kostních potíží);
- pokud užíváte léky nazývané kortikosteroidy (jako je prednizolon nebo dexamethason);
- pokud máte rakovinu.

Před zahájením léčby přípravkem Aclasta Vás může lékař požádat, abyste prodělal(a) vyšetření zubů.

Během léčby přípravkem Aclasta byste měl(a) udržovat kvalitní ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a podstoupit pravidelné zubní vyšetření. Pokud máte zubní protézu, měl(a) byste se ujistit, že je nasazená správně. Před zubním ošetřením nebo zubním chirurgickým zákrokem (např. extrakce zubů) informujte Vašeho lékaře o zubním ošetření a informujte svého dentistu, že jste léčen přípravkem Aclasta. Kontaktujte svého lékaře a dentistu, pokud se u Vás projeví onemocnění úst nebo zubní potíže, jako je padání zubů, bolesti nebo otoky, nebo nehojící se vřídky nebo výtok, protože může jít o příznaky osteonekrózy čelistí.

Sledování
Váš lékař by Vám měl provést krevní testy, aby před každou dávkou přípravku Aclasta zkontroloval funkci ledvin (hladina kreatininu). Je pro Vás důležité, abyste vypil(a) nejméně 2 sklenice tekutiny (např. vody), během několika hodin před podáním přípravku Aclasta, jak Vám poradil Váš lékař.

Děti a dospívající
Podávání přípravku Aclasta osobám mladším 18 let se nedoporučuje. Použití přípravku Aclasta u dětí a dospívajících nebylo zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Aclasta
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Pro Vašeho ošetřujícího lékaře je důležité, aby věděl o všech lécích, které užíváte, především o těch, které by mohly být škodlivé pro Vaše ledviny (například aminoglykosidy) nebo diuretika (močopudné léky), které mohou způsobit dehydrataci.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, nesmíte používat přípravek Aclasta.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Pokud máte při používaní přípravku Aclasta závratě, neřiďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Aclasta obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) ve 100ml lahvičce přípravku Aclasta, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Aclasta používá

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého lékaře nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Osteoporóza
Obvyklá dávka přípravku je 5 mg podávaná lékařem nebo zdravotní sestrou formou jedné nitrožilní infuze za rok. Infuze trvá nejméně 15 minut.

V případě, že jste v nedávné době utrpěl(a) zlomeninu krčku stehenní kosti, je doporučeno podat přípravek Aclasta za dva nebo více týdnů po chirurgické léčbě zlomeniny.

Je důležité užívat kalcium a vitamin D doplňkově (např. v tabletách) dle doporučení Vašeho lékaře.

U osteoporózy přípravek Aclasta účinkuje jeden rok. Váš lékař Vám sdělí, kdy se máte vrátit pro další dávku.

Pagetova kostní choroba
K léčbě Pagetovy choroby smějí přípravek Aclasta předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Pagetovy kostní choroby.

Obvyklá dávka přípravku Aclasta je 5 mg podávaná lékařem nebo sestrou formou jedné zahajovací nitrožilní infuze. Infuze trvá nejméně 15 minut. Přípravek Aclasta u Pagetovy kostní choroby může účinkovat déle než jeden rok, Váš lékař Vás bude informovat, jestli bude nutné Vás dále léčit.

Lékař Vám může doporučit, abyste po dobu nejméně prvních deseti dnů po podání přípravku Aclasta užíval(a) kalcium a vitamin D (např. tablety). Je důležité, abyste toto doporučení pečlivě dodržel(a), aby po aplikaci infuze nedošlo k přílišnému snížení hladiny kalcia v krvi. Váš doktor Vás bude informovat o příznacích provázejících hypokalcemii.

Používání přípravku Aclasta s jídlem a pitím
Před zahájením a po léčbě přípravkem Aclasta musíte vypít dostatečné množství tekutin (nejméně jednu až dvě sklenice) tak, jak Vám lékař doporučil. Tím pomůžete předejít dehydrataci (nedostatku tekutin). V den, kdy Vám bude podán přípravek Aclasta, můžete normálně jíst. To je důležité především u pacientů, kteří užívají diuretika (močopudné léky) a u starších pacientů (65 let nebo více).

Jestliže vynecháte dávku přípravku Aclasta
Co nejdříve se obraťte na svého lékaře nebo nemocnici kvůli naplánování Vaší návštěvy.

Dříve než ukončíte léčbu přípravkem Aclasta
Jestliže uvažujete o ukončení léčby přípravkem Aclasta, prosím dostavte se na návštěvu a prodiskutujte to s Vaším lékařem. Váš lékař Vás bude informovat a rozhodne, jak dlouho byste měl(a) být přípravkem Aclasta léčen(a).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které souvisejí s první infuzí, jsou velmi časté (objevují se u více než 30% pacientů), ale s dalšími infuzemi se jejich výskyt snižuje.Většina nežádoucích účinků jako zvýšená teplota a zimnice, bolesti svalů nebo kloubů a bolesti hlavy se objevuje první tři dny po podání přípravku Aclasta. Příznaky jsou obvykle mírné až středně těžké a odezní do tří dnů. Váš lékař Vám ke zmírnění těchto nežádoucích účinků může doporučit léky proti bolestem jako ibuprofen nebo paracetamol. Pravděpodobnost, že pocítíte tyto nežádoucí účinky, se bude snižovat s dalšími dávkami přípravku Aclasta.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné
Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)
U osob s postmenopauzální osteoporózou, které jsou léčeny přípravkem Aclasta, byl zaznamenán nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní). Doposud není jasné, zda tyto nepravidelnosti srdečního rytmu způsobuje přípravek Aclasta, avšak jestliže tyto příznaky po podání přípravku Aclasta zaznamenáte, je třeba to oznámit Vašemu lékaři.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)
Otoky, zarudnutí, bolest a svědění očí nebo citlivost očí na světlo.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob)
Poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Bolest v ústech a/nebo čelisti, otoky nebo nehojící se vřídky v ústech nebo na dásních, výtok, snížená citlivost nebo pocit těžké čelisti nebo uvolnění zubů, může jít o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás během léčby nebo po ukončení léčby přípravkem Aclasta objeví tyto příznaky, okamžitě kontaktujte svého lékaře a zubního lékaře.

Může dojít k poruchám funkce ledvin (např. snížený výdej moči). Váš lékař by Vám měl provést krevní testy, aby před každou dávkou přípravku Aclasta zkontroloval funkci ledvin. Je pro Vás důležité, abyste vypil(a) nejméně 2 sklenice tekutiny (např. vody), během několika hodin před podáním přípravku Aclasta, jak Vám poradil Váš lékař.

Pokud se objeví některý z výše uvedených nežádoucích účinků, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Aclasta může také způsobit další nežádoucí účinky
Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
Horečka.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
Bolesti hlavy, závrať, nevolnost, zvracení, průjem, bolesti svalů, bolesti kostí a/nebo kloubů, bolesti zad, paží nebo nohou, příznaky chřipky (například únava, zimnice, bolesti kloubů a svalů), zimnice, pocity únavy a ztráty zájmu, slabost, bolesti, pocit nemoci, otoky a/nebo bolest v místě infuze.

U pacientů s Pagetovou chorobou byly hlášeny příznaky nízké hladiny kalcia v krvi jako křeče ve svalech nebo znecitlivění, nebo pocity brnění zejména v oblasti kolem úst.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
Chřipka, infekce horních cest dýchacích, snížený počet červených krvinek, ztráta chuti k jídlu, nespavost, ospalost, která se může projevovat snížením bdělosti a pozornosti, pocit brnění nebo necitlivosti, silná únava, třes, dočasná ztráta vědomí, infekce očí nebo podrážděnost nebo zánět s bolestmi a zčervenáním, pocity točení hlavy, zvýšený krevní tlak, návaly, kašel, dušnost, žaludeční potíže, bolesti břicha, zácpa, pocit sucha v ústech, pálení žáhy, kožní vyrážka, nadměrné pocení, svědění, zrudnutí kůže, bolesti krku, ztuhlost svalů, kostí a/nebo kloubů, otoky kloubů, svalové křeče, bolesti ramen, bolesti hrudních svalů a hrudního koše, záněty kloubů, svalová slabost, neobvyklé výsledky testů ledvin, neobvykle časté močení, otoky paží, kotníků nebo nohou, žízeň, bolest zubů, poruchy vnímání chuti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)
Vzácně se mohou objevit neobvyklé zlomeniny stehenní kosti, zvláště u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu (řídnutí kostí). Pokud se u Vás objeví bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, boku nebo třísla, kontaktujte svého lékaře, protože to mohou být časné příznaky možné zlomeniny stehenní kosti. Nízké hladiny fosfátů v krvi.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Těžké alergické reakce zahrnující závratě a dýchací obtíže, otoky především obličeje a krku, snížený krevní tlak, dehydratace (odvodnění) v důsledku příznaků jako je horečka, zvracení a průjem po podání dávky.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Aclasta uchovávat

Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra vědí, jak správně uchovávat přípravek Aclasta.

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP.
- Neotevřená lahvička nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Po otevření lahvičky musí být přípravek okamžitě použit, aby se zabránilo mikrobiologické kontaminaci. Pokud není použit ihned, je za podmínky a dobu uchovávání před použitím odpovědný uživatel, běžně by neměl být uchováván déle než 24 hodin při 2°C – 8°C. Před podáním dávky je vhodné, aby měl roztok pokojovou teplotu.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Aclasta obsahuje
- Léčivou látkou je acidum zoledronicum. Jedna lahvička se 100 ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
  Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
- Dalšími složkami jsou mannitol, dihydrát natrium-citrátu a voda na injekci.

Jak přípravek Aclasta vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Aclasta je čistý a bezbarvý roztok. Přípravek je dodáván ve 100 ml plastových lahvičkách jako infuzní roztok k okamžitému použití. Dodává se v baleních, která obsahují jednu lahvičku, nebo ve vícečetných baleních, která se skládají z pěti balení, z nichž každé obsahuje jednu lahvičku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velká Británie

Výrobce
Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravu získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

España
BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

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

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

România
Sandoz S.R.L
Tel: +40 21 40751 60

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

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

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

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

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

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

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

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky (viz bod 3):

Jak připravit a jak podávat přípravek Aclasta

- Aclasta 5 mg infuzní roztok je připraven k přímému použití.

Přípravek je určen pouze pro jedno použití. Jakýkoli nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok, který neobsahuje částice. Přípravek Aclasta nesmí být smíchán nebo podáván intravenózně s žádným jiným léčivým přípravkem a musí být podáván konstantní rychlostí separátním infuzním setem. Doba infuze nesmí být kratší než 15 minut. Přípravek Aclasta nesmí přijít do styku s žádným roztokem obsahujícím kalcium. Pokud je roztok uchováván v chladničce, musí se před použitím předem vyjmout, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty. Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup a infuze musí být provedena podle standardní lékařské praxe.

Jak uchovávat přípravek Aclasta

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a lahvičce za EXP.
- Neotevřená lahvička nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Po otevření lahvičky musí být přípravek aplikován okamžitě, aby se zabránilo mikrobiální kontaminaci. Pokud není aplikován okamžitě, je za dobu a podmínky uchovávání před aplikací odpovědný uživatel. Tato doba by neměla být delší než 24 hodin a přípravek by měl být uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C. Roztok je třeba před použitím předem vyjmout z chladničky, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty.