

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aclasta 5 mg otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sa 100 ml otopine sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Jedan ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju

Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze

- kod žena u postmenopauzi
- kod odraslih muškaraca

s povećanim rizikom za prijelome, uključujući one koji su nedavno imali prijelom kuka nakon manje traume.

Liječenje osteoporoze povezane s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikoidima

- kod žena u postmenopauzi
 - kod odraslih muškaraca
- s povećanim rizikom za prijelome.

Liječenje Pagetove bolesti kostiju kod odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnici moraju biti prikladno hidrirani prije primjene Aclaste. To je osobito važno za starije osobe (≥ 65 godina) i bolesnike koji primaju diuretsku terapiju.

Uz primjenu Aclaste, preporučuje se odgovarajući unos kalcija i vitamina D.

Osteoporoza

Za liječenje osteoporoze u postmenopauzi, osteoporoze u muškaraca i liječenje osteoporoze povezane s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikoidima, preporučena doza je jednokratna intravenska infuzija Aclaste u dozi od 5 mg primijenjena jedanput godišnje.

Optimalno trajanje liječenja osteoporoze bisfosfonatima nije utvrđeno. Periodički je potrebno ponovno procijeniti potrebu za nastavkom liječenja na temelju koristi i potencijalnih rizika Aclaste za svakog pojedinog bolesnika, osobito nakon 5 ili više godina primjene.

U bolesnika s nedavnim prijelomom kuka nakon manje traume preporučuje se primjena infuzije Aclaste najmanje dva tjedana nakon oporavka prijeloma kuka (vidjeti dio 5.1). U bolesnika s nedavnim prijelomom kuka nakon manje traume, preporučuje se prije prve infuzije Aclaste dati udarnu dozu od 50 000 do 125 000 IU vitamina D peroralnim ili intramuskularnim putem.

Pagetova bolest

Za liječenje Pagetove bolesti, Aclastu smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju Pagetove bolesti kosti. Preporučena doza je jednokratna intravenska infuzija Aclaste u dozi od 5 mg. U bolesnika s Pagetovom bolešću, snažno se preporučuje osigurati uzimanje odgovarajućeg nadomjestka kalcija, koji odgovara količini od najmanje 500 mg elementarnog kalcija, dvaput dnevno, tijekom najmanje 10 dana nakon primjene Aclaste (vidjeti dio 4.4).

Ponovno liječenje Pagetove bolesti: Nakon početnog liječenja Aclastom u slučaju Pagetove bolesti, zapažen je produljen period remisije u bolesnika koji su odgovorili na liječenje. Ponovno liječenje sastoji se od dodatne intravenske infuzije Aclaste u dozi od 5 mg nakon intervala od jedne godine ili dulje od početnog liječenja u bolesnika kod kojih je došlo do relapsa. Dostupni su ograničeni podaci o ponovnom liječenju Pagetove bolesti (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Aclasta je kontraindicirana u bolesnika s klirensom kreatinina <35 ml/min (vidjeti djelove 4.3 and 4.4).

U bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 35 ml/min nije potrebna prilagodba doze.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze, jer su bioraspoloživost, distribucija i eliminacija bili slični kod starijih bolesnika i u mlađih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Aclasta se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 5 godina. Trenutno dostupni podaci za djecu u dobi od 5 do 17 godina opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Intravenska primjena.

Aclasta se primjenjuje polako putem infuzijske cjevčice s odzračivačem uz konstantnu brzinu infuzije. Vrijeme trajanja infuzije ne smije biti kraće od 15 minuta. Za informacije o infuziji Aclaste, vidjeti dio 6.6.

Bolesnicima koji se liječe Aclastom potrebno je dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, na bilo koje bisfosfonate ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s hipokalcijemijom (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje bubrega uz klirens kreatinina od <35 ml/min (vidjeti dio 4.4).
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bubrežna funkcija

Primjena Aclaste u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <35 ml/min) kontraindicirana je zbog povećanog rizika od zatajenja bubrega u toj populaciji.

Nakon primjene Aclaste bilo je zapaženo oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika s već postojećom disfunkcijom bubrega ili drugim rizicima uključujući poodmaklu dob, istodobnu primjenu nefrotoksičnih lijekova, istodobnu diuretsku terapiju (vidjeti dio 4.5), ili dehidraciju koja se pojavljuje nakon primjene Aclaste. Oštećenje bubrega zabilježeno je u bolesnika nakon jednokratne primjene. Zatajenje bubrega koje zahtijeva dijalizu ili je završilo smrću rijetko se pojavilo u bolesnika s već postojećim oštećenjem bubrega ili bilo koji od gore opisanih faktora rizika.

Sljedeće mjere opreza treba uzeti u obzir kako bi se smanjio rizik bubrežnih nuspojava:

- Prije svake doze Aclaste treba izračunati klirens kreatinina na temelju stvarne tjelesne težine koristeći Cockcroft-Gaultovu formulu.
- Prolazni porast kreatinina u serumu može biti veći u bolesnika s podležećim oštećenjem funkcije bubrega.
- Praćenje kreatinina u serumu treba uzeti u obzir u bolesnika s rizikom.
- Potreban je oprez kada se Aclasta primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji mogu utjecati na funkciju bubrega (vidjeti dio 4.5).
- Bolesnici, osobito stariji i oni koji primaju diuretsku terapiju, moraju biti prikladno hidrirani prije primjene Aclaste.
- Jednokratna doza Aclaste ne smije biti veća od 5 mg, a trajanje infuzije treba biti najmanje 15 minuta (vidjeti dio 4.2).

Hipokalcijemija

Već postojeća hipokalcijemija mora se prije početka terapije Aclastom liječiti odgovarajućim unosom kalcija i vitamina D (vidjeti dio 4.3). Ostali poremećaji metabolizma minerala se također moraju učinkovito liječiti (npr. smanjenje zalihe paratireoidnih žlijezda, intestinalna malapsorpcija kalcija). Liječnici trebaju razmotriti kliničko praćenje ovih bolesnika.

Za Pagetovu bolest kosti karakteristična je povećana pregradnja kosti. Zbog brzog nastupa učinka zoledronatne kiseline na pregradnju kosti, može se razviti prolazna hipokalcijemija, koja je katkada simptomatska, a obično je najjača unutar prvih 10 dana nakon infuzije Aclaste (vidjeti dio 4.8).

Uz primjenu Aclaste, preporučuje se odgovarajući unos kalcija i vitamina D. Osim toga, u bolesnika s Pagetovom bolešću, snažno se preporučuje osigurati uzimanje odgovarajućeg nadomjestka kalcija koji odgovara količini od najmanje 500 mg elementarnog kalcija, dvaput dnevno, najmanje tijekom 10 dana nakon primjene Aclaste (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike treba obavijestiti o simptomima hipokalcijemije te ih tijekom razdoblja rizika treba odgovarajuće klinički pratiti. Kod bolesnika s Pagetovom bolešću preporučuje se određivanje kalcija u serumu prije infuzije Aclaste.

Povremeno su prijavljeni teški, a ponekad i onesposobljavajući bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima kod bolesnika koji uzimaju bisfosfonate, uključujući zoledronatnu kiselinu (vidjeti dio 4.8).

Osteonekroza čeljusti (ONJ)

U bolesnika koji su primali Aclastu (zoledronatna kiselina) za osteoporozu prijavljena je ONJ nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika sa nezacjeljenim otvorenim lezijama mekih tkiva u ustima treba odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja. Prije početka liječenja Aclastom, u bolesnika s istodobnim rizičnim faktorima, preporučuje se stomatološki pregled uz obavljanje preventivnih stomatoloških zahvata i procjena individualne koristi i rizika.

Treba uzeti u obzir sljedeće kada se u bolesnika ocjenjuje rizik od razvoja ONJ:

- Potentnost lijekova koji inhibiraju resorpciju kostiju (veći rizik kod visoko potentnih spojeva), način primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu kod terapije resorpcije kostiju.
- Rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- Istodobnu terapiju: kortikosteroide, kemoterapiju, inhibitore angiogeneze, radioterapiju glave i vrata.
- Lošu oralnu higijenu, periodontalnu bolest, zubnu protezu koja loše prijanja, bolest zuba u anamnezi, invazivne zahvate na zubima, npr. ekstarkcija zuba.

Tijekom liječenja zoledronatnom kiselinom sve bolesnike se mora poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na stomatološke kontrole i odmah prijave bilo koji oralni simptom kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje, ranice koje ne cijele ili iscjedak. Invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi s oprezom za vrijeme liječenja i izbjegavati neposredno nakon liječenja zoledronatnom kiselinom.

Plan liječenja bolesnika koji razviju ONJ potrebno je postaviti u uskoj suradnji između liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga sa iskustvom u liječenju ONJ. Kad je moguće treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja zoledronatnom kiselinom dok se stanje ne popravi i pripadajući čimbenici rizika ublaže.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Atipični subtrohanterni i dijafizalni prijelomi bedrene kosti prijavljeni su s terapijom bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji se dugotrajno liječe od osteoporoze. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu nastati bilo gdje uzduž bedrene kosti od neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dijela. Ti prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez nje, a neki bolesnici osjete bol u bedru ili preponi, često praćenu radiološkim obilježjima stres prijeloma, tjednima odnosno mjesecima prije potpunog prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često obostrani, stoga je u bolesnika liječenih bisfosfonatima s prijelomom trupa bedrene kosti potrebno pregledati i bedrenu kost na suprotnoj nozi. Također je prijavljeno slabo zacjeljivanje tih prijeloma. U tijeku evaluacije bolesnika u kojih se sumnja da imaju atipičan prijelom bedrene kosti treba razmotriti prekid terapije bisfosfonatima na temelju individualne procjene koristi i rizika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima bolesnike treba savjetovati da prijave svaku pojavu boli u bedrima, kukovima ili preponama te je u svakog bolesnika s takvim simptomima potrebno procijeniti radi li se o nepotpunom prijelomu bedrene kosti.

Općenito

Incidencija simptoma nakon doze koji se javljaju u roku od prvih tri dana nakon primjene Aclaste može se smanjiti primjenom paracetamola ili ibuprofena ubrzo nakon primjene Aclaste.

Drugi lijekovi koji sadrže zoledronatnu kiselinu kao djelatnu tvar dostupni su za onkološke indikacije. Bolesnici koji se liječe Aclastom ne smiju istodobno uzimati takve lijekove ili bilo koji drugi bisfosfonat, budući da kombinirani učinci tih tvari nisu poznati.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici Aclaste od 100 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Zoledronatna kiselina se sistemski ne metabolizira i ne utječe na humane enzime citokroma P450 *in vitro* (vidjeti dio 5.2). Zoledronatna kiselina se ne veže u velikoj mjeri na proteine plazme (veže se otprilike 43-55%), pa zbog toga interakcije nastale istiskivanjem lijekova koji se u velikoj mjeri vežu za proteine nisu vjerojatne.

Zoledronatna kiselina se eliminira izlučivanjem bubrezima. Oprez je indiciran kada se zoledronatna kiselina primjenjuje zajedno s lijekovima koji mogu značajno utjecati na funkciju bubrega (npr. aminoglikozidi ili diuretici koji mogu uzrokovati dehidraciju) (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s oštećenjem bubrega, može se povećati sustavna izloženost istodobno primijenjenim lijekovima koji se primarno izlučuju bubrezima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Primjena Aclaste se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi.

Trudnoća

Aclasta je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Nema odgovarajućih podataka o primjeni zoledronatne kiseline u trudnica. Ispitivanja na životinjama sa zoledronatnom kiselinom pokazala su reproduktivne toksikološke učinke, uključujući malformacije (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Dojenje

Aclasta je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Nije poznato izlučuje li zoledronatna kiselina u majčino mlijeko.

Plodnost

Mogući štetni učinci zoledronatne kiseline na plodnost roditelja i F1 generaciju procjenjivali su se u štakora. To je dovelo do prekomjernih farmakoloških učinaka za koje se smatra da su povezani s inhibicijom mobilizacije kalcija iz kostura te je rezultiralo hipokalcijemijom u razdoblju oko poroda, što je učinak klase bisfosfonata, distocijom i ranim završetkom ispitivanja. Zbog toga ovi rezultati onemogućavaju određivanje konačnog učinka Aclaste na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nuspojave, kao što je omaglica, mogu utjecati na mogućnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan postotak bolesnika koji su imali nuspojave nakon prve, druge, odnosno treće infuzije bio je 44,7%, 16,7% i 10,2%. Incidencija pojedinih nuspojava nakon prve infuzije bila je: pireksija (17,1%), mialgija (7,8%), bolest nalik gripi (6,7%), artralgiya (4,8%) i glavobolja (5,1%). Incidencija tih reakcija značajno se smanjila sa sljedećim godišnjim dozama Aclaste. Većina tih reakcija pojavila se unutar prva tri dana nakon primjene Aclaste. Te reakcije su većinom bile blage do umjerene, a povukle su se unutar tri dana od pojave. Postotak bolesnika koji su imali nuspojave bio je niži u manjem ispitivanju (19,5%, 10,4%, 10,7% nakon prve, druge, odnosno treće infuzije) kad je bila korištena profilaksa protiv nuspojava.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u Tablici 1 poredane su po MedDRA klasifikaciji organskih sustava i po kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti su određene koristeći sljedeći dogovor: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1

<i>Infekcije i infestacije</i>	<i>Manje često</i>	Influenca, nazofaringitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Manje često</i>	Anemija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	<i>Nepoznato**</i>	Reakcije preosjetljivosti uključujući rijetke slučajeve bronhospazma, urtikarije i angioedema, i vrlo rijetke slučajeve anafilaktičke reakcije/šoka
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	<i>Često</i>	Hipokalcijemija*
	<i>Manje često</i> <i>Rijetko</i>	Smanjeni apetit Hipofosfatemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	<i>Manje često</i>	Nesanica
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	<i>Često</i>	Glavobolja, omaglica
	<i>Manje često</i>	Letargija, parestezija, somnolencija, tremor, sinkopa, disgeuzija
<i>Poremećaji oka</i>	<i>Često</i>	Hiperemija oka
	<i>Manje često</i> <i>Rijetko</i>	Konjunktivitis, bol u oku Uveitis, episkleritis, iritis
	<i>Nepoznato**</i>	Skleritis i upala očne šupljine
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	<i>Manje često</i>	Vrtoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	<i>Često</i>	Atrijska fibrilacija
	<i>Manje često</i>	Palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	<i>Manje često</i>	Hipertenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine
	<i>Nepoznato**</i>	Hipotenzija (neki od bolesnika su imali podležeće faktore rizika)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Manje često</i>	Kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često</i>	Mučnina, povraćanje, proljev
	<i>Manje često</i>	Dispepsija, bol u gornjem abdomenu, bol u abdomenu, bolest gastroezofagealnog refluksa, konstipacija, suha usta, ezofagitis, zubobolja, gastritis [#]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Manje često</i>	Osip, hiperhidroza, svrbež, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Često</i>	Mialgija, artralgiya, bol u kositma, bol u leđima, bol u ekstremitetima
	<i>Manje često</i>	Bol u vratu, mišićno-koštana ukočenost, oticanje zgloba, spazmi mišića, mišićno-koštana bol u prsištu, mišićno-koštana bol, ukočenost zgloba, artritis, slabost mišića
	<i>Rijetko</i>	Atipični subtrohanterni i dijafizalni prijelomi bedrene kosti† (nuspojava klase bisfosfonata)
	<i>Vrlo rijetko</i>	Osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata)
	<i>Nepoznato**</i>	Osteonekroza čeljusti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 učinci po skupinama)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Manje često</i>	Povišeni kreatinin u krvi, polakizurija, proteinurija
	<i>Nepoznato**</i>	Oštećenje bubrega. Prijavljeni su rijetki slučajevi zatajenja bubrega koji zahtijevaju dijalizu i rijetki slučajevi sa smrtnim ishodom u bolesnika s već postojećom disfunkcijom bubrega ili drugim rizičnim faktorima poput podmakle dobi, istodobnu primjenu nefrotoksičnih lijekova, istodobnu primjenu diuretske terapije, ili dehidraciju u razdoblju nakon infuzije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 učinci po skupinama)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Vrlo često</i>	Pireksija
	<i>Često</i>	Bolest nalik gripi, zimica, umor, astenija, bol, malaksalost, reakcija na mjestu infuzije
	<i>Manje često</i>	Periferni edem, žeđ, reakcija akutne faze, bol u prsištu koja nije vezana uz srce
	<i>Nepoznato**</i>	Dehidracija sekundarno uz simptome nakon doziranja kao što su pireksija, povraćanje i proljev
Pretrage	<i>Često</i>	Povišeni C-reaktivni protein
	<i>Manje često</i>	Sniženi kalcij u krvi

[#] Zapaženo u bolesnika koji istodobno uzimaju glukokortikosteroide.

^{*} Često samo u Pagetovoj bolesti.

^{**} Temeljeno na izvješćima poslije stavljanja u promet. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

[†] Utvrđeno u sklopu iskustava nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Fibrilacija atrijske

U HORIZON-PFT (Pivotal Fracture Trial) ispitivanju (vidjeti dio 5.1) ukupna incidencija atrijske fibrilacije bila je 2,5% (96 od 3862) i 1,9% (75 od 3852) u bolesnika koji su primali Aclastu, odnosno placebo. Stopa ozbiljnih štetnih događaja fibrilacije atrijske bila je veća u bolesnika koji su primali Aclastu (1,3%) (51 od 3862), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (0,6%) (22 od 3852). Nije poznat mehanizam u pozadini povećane incidencije fibrilacije atrijske. U ispitivanjima osteoporoze (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) objedinjene incidencije fibrilacije atrijske bile su usporedive kod Aclaste (2,6%) i placeba (2,1%). Objedinjene incidencije ozbiljnih štetnih događaja fibrilacije atrijske bile su 1,3% za Aclastu i 0,8% za placebo.

Učinci skupine

Oštećenje bubrega

Zoledronatna kiselina je bila povezana s oštećenjem bubrega koje se očitivalo kao pogoršanje funkcije bubrega (npr. povišeni kreatinin u serumu) i u rijetkim slučajevima kao akutno zatajenje bubrega. Oštećenje bubrega je zapaženo nakon primjene zoledronatne kiseline, osobito u bolesnika s već postojećom disfunkcijom bubrega ili dodatnim rizičnim faktorima (npr. poodmakla dob, onkološki bolesnici na kemoterapiji, istodobna primjena nefrotoksičnih lijekova, istodobna diuretska terapija, teška dehidracija), od kojih je većina primala dozu od 4 mg svaka 3-4 tjedna, no zapaženo je i u bolesnika nakon jednokratne primjene.

U kliničkim ispitivanjima osteoporoze, promjena klirensa kreatinina (mjenog godišnje prije doziranja) i incidencija zatajenja i oštećenja bubrega bile su usporedive u skupini liječenoj Aclastom i skupini koja je primala placebo tijekom tri godine. Zapaženo je prolazno povećanje kreatinina u serumu unutar 10 dana u 1,8% bolesnika liječenih Aclastom naspram 0,8% bolesnika koji su primali placebo.

Hipokalcijemija

Otprilike 0,2% bolesnika u kliničkim ispitivanjima osteoporoze imalo je značajno sniženje razina kalcija u serumu (manje od 1,87 mmol/l) nakon primjene Aclaste. Nisu opaženi simptomatski slučajevi hipokalcijemije.

U kliničkim ispitivanjima Pagetove bolesti opažena je simptomatska hipokalcijemija kod otprilike 1% bolesnika, koja se kod svih povukla.

Na temelju laboratorijske procjene, prolaznih, asimptomatskih razina kalcija ispod normalnog referentnog raspona (manje od 2,10 mmol/l) javile su se u 2,3% bolesnika liječenih Aclastom u velikom kliničkom ispitivanju, u usporedbi s 21% bolesnika liječenih Aclastom u kliničkim ispitivanjima Pagetove bolesti. Učestalost hipokalcijemije bila je znatno niža nakon sljedećih infuzija.

Svi su bolesnici primili odgovarajući nadomjestak vitamina D i kalcija u ispitivanju osteoporoze u postmenopauzi, prevenciji kliničkih prijeloma nakon ispitivanja prijeloma kuka te ispitivanjima Pagetove bolesti (također vidjeti dio 4.2). U ispitivanju prevencije kliničkih prijeloma nakon nedavnog prijeloma kuka, razine vitamina D nisu se rutinski mjerile, ali je većina bolesnika primila dodatnu dozu vitamina D prije primjene Aclaste (vidjeti dio 4.2).

Lokalne reakcije

U velikom kliničkom ispitivanju prijavljene su lokalne reakcije na mjestu infuzije (0,7%), kao što su crvenilo, oticanje i/ili bol, nakon primjene zoledronatne kiseline.

Osteonekroza čeljusti

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti pretežno u bolesnika s rakom liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, uključujući zoledronatnu kiselinu (vidjeti dio 4.4). U velikom kliničkom ispitivanju s 7736 bolesnika, osteonekroza čeljusti prijavljena je u jednog bolesnika liječenog Aclastom i u jednog bolesnika koji je primao placebo. Prijavljeni su slučajevi ONJ za Aclastu nakon stavljanja lijeka u promet.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Klinička iskustva s akutnim predoziranjem su ograničena. Bolesnici koji su primili doze više od preporučenih, moraju se pažljivo pratiti. U slučaju predoziranja koje dovodi do klinički značajne hipokalcijemije, obrat se može postići peroralnom primjenom kalcija u obliku nadomjestka i/ili intravenskom infuzijom kalcijevog glukonata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05BA08

Mehanizam djelovanja

Zoledronatna kiselina pripada skupini bisfosfonata koji sadrže dušik, a djeluje primarno na kost. Ona je inhibitor resorpcije kostiju posredovane osteoklastima.

Farmakodinamički učinci

Selektivno djelovanje bisfosfonata na kost temelji se na njihovom visokom afinitetu prema mineraliziranoj kosti.

Glavna molekularna meta zoledronatne kiseline u osteoklastu je enzim farnezil pirofosfat sintaza. Dugo trajanje djelovanja zoledronatne kiseline pripisuje se njenom visokom afinitetu vezanja na aktivno mjesto farnezil pirofosfat (FPP) sintaze i njenom afinitetu snažnog vezanja na mineral kosti.

Liječenje Aclastom dovelo je do brzog smanjenja stope pregradnje kosti s povišenih razina u postmenopauzi, pri čemu je najniža vrijednost markera resorpcije opažena 7. dana, a markera stvaranja kosti u 12. tjednu. Nakon toga su se koštani markeri stabilizirali unutar premenopauzalnog raspona. Nije opaženo progresivno smanjenje markera koštane pregradnje s ponovljenim godišnjim doziranjem.

Klinička djelotvornost u liječenju postmenopauzalne osteoporoze (PFT)

Djelotvornost i sigurnost Aclaste primjenjivane jednom godišnje tijekom 3 uzastopne godine, kao jednokratna doza od 5 mg dokazani su kod žena u postmenopauzi (7736 žena u dobi od 65 do 89 godina) s jednim od dva uvjeta: BMD T-vrijednost (mineralna gustoća kosti, *eng. bone mineral density*) vrata bedrene kosti $\leq -1,5$ te najmanje dva blaga ili jedan umjereni postojeći vertebralni prijelom(i); BMD T-vrijednost vrata bedrene kosti $\leq -2,5$ sa ili bez znakova postojećeg(ih) vertebralnog(ih) prijeloma. 85% bolesnica do tada nije liječeno bisfosfonatima. Žene koje su ispitivane s obzirom na incidenciju vertebralnih prijeloma nisu primale istodobnu terapiju za osteoporozu, koja je bila dopuštena kod žena koje su sudjelovale u ispitivanjima prijeloma kuka i svih kliničkih prijeloma. Istodobna terapija osteoporoze uključivala je: kalcitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonsku nadomjesnu terapiju, tibolon; međutim, isključeni su ostali bisfosfonati. Sve su žene primale 1000-1500 mg elementarnog kalcija, uz nadomjestke prehrani s 400-1200 IU vitamina D dnevno.

Učinak na morfometrijske vertebralne prijelome

Aclasta je značajno smanjila incidenciju jednog ili više novih vertebralnih prijeloma tijekom tri godine i najranije već tijekom jedne godine (vidi Tablicu 2).

Tablica 2 Sažetak učinkovitosti s obzirom na vertebralne prijelome u 12., 24. i 36. mjesecu

Ishod	Aclasta (%)	Placebo (%)	Apsolutno smanjenje incidencije prijeloma % (CI)	Relativno smanjenje incidencije prijeloma % (CI)
Najmanje jedan novi vertebralni prijelom (0-1 godina)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Najmanje jedan novi vertebralni prijelom (0-2 godine)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Najmanje jedan novi vertebralni prijelom (0-3 godine)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**

** p <0,0001

Bolesnice liječene Aclastom u dobi od 75 godina i starije imale su 60%-tno smanjenje rizika za vertebralne prijelome u usporedbi s bolesnicama na placebo (p<0,0001).

Učinak na prijelome kuka

Aclasta je pokazala održani učinak tijekom 3 godine što je rezultiralo 41%-tnim smanjenjem rizika za prijelome kuka (95% CI, 17% do 58%). Stopa događaja prijeloma kuka bila je 1,44% kod bolesnica liječenih Aclastom, u usporedbi s 2,49% kod bolesnica koje su primale placebo. Sniženje rizika bilo je 51% u bolesnika prethodno neliječenih bisfosfonatima i 42% u bolesnika kojima je bilo dopušteno istodobno uzimati terapiju za osteoporozu.

Učinak na sve kliničke prijelome

Svi klinički prijelomi su bili potvrđeni na temelju radiološkog i/ili kliničkog dokaza. Sažetak rezultata prikazan je u Tablici 3.

Tablica 3 Usporedbe ispitivanih skupina s obzirom na incidenciju ključnih varijabli kliničkih prijeloma tijekom 3 godine

Ishod	Aclasta (n=3875) stopa događaja (%)	Placebo (n=3861) stopa događaja (%)	Apsolutno smanjenje stope događaja za prijelome (%)	Relativno smanjenje rizika za incidenciju prijeloma (%)
Bilo koji klinički prijelom (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Klinički vertebralni prijelom (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Nevertebralni prijelom (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

*p-vrijednost <0,001, **p-vrijednost <0,0001
(1) Isključujući prijelome prsta ruke, prsta noge i lica
(2) Uključujući kliničke torakalne i kliničke lumbalne vertebralne prijelome

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (bone mineral density - BMD)

Aclasta je značajno povećala BMD lumbalne kralježnice, kuka i distalnog dijela palčane kosti u usporedbi s liječenjem placebo u svim vremenskim točkama (6, 12, 24 i 36 mjeseci). Liječenje Aclastom dovelo je do 6,7%-tnog povećanja BMD-a lumbalne kralježnice, 6,0%-tnog porasta ukupne vrijednosti za kuk, 5,1%-tnog za vrat bedrene kosti i 3,2%-tnog porasta za distalni dio palčane kosti tijekom 3 godine, u usporedbi s placebo.

Histologija kosti

Biopsije kosti uzete su iz grebena ilijačne kosti 152 bolesnice u postmenopauzi s osteoporozom, liječene Aclastom (n=82) ili placebom (n=70), 1 godinu nakon treće godišnje doze.

Histomorfometrijska analiza pokazala je 63%-tno smanjenje koštane pregradnje. U bolesnica liječenih Aclastom, nisu otkriveni osteomalacija, fibroza srži niti stvaranje nelamelarne kosti. Tetraciklinsko obilježavanje nađeno je kod svih osim jedne od 82 biopsije koje su uzete od bolesnica na Aclasti. Analiza mikrokompjuteriziranom tomografijom (μ CT) pokazala je povećani volumen trabekularne kosti i očuvanje trabekularne arhitekture kosti u bolesnica liječenih Aclastom, u usporedbi s placebom.

Markeri koštane pregradnje

Tijekom kliničkog ispitivanja analizirani su koštano specifična alkalna fosfataza (BSAP), serumski N-terminalni propeptid kolagena tip I (P1NP) i serumski beta-C-telopeptidi (b-CTx) u podskupinama u rasponu od 517 do 1246 bolesnica u periodičnim razmacima. Liječenje godišnjom dozom od 5 mg Aclaste značajno je smanjilo BSAP za 30% u 12. mjesecu u odnosu na početnu vrijednost, što je održano na 28% ispod početnih razina u 36. mjesecu. P1NP je bio značajno smanjen za 61% ispod početnih razina u 12. mjesecu, što je održano na 52% ispod početnih razina u 36. mjesecu. B-CTx je bio značajno smanjen za 61% ispod početnih razina u 12. mjesecu, što je održano na 55% ispod početnih razina u 36. mjesecu. Tijekom čitavog razdoblja markeri koštane pregradnje bili su unutar premenopausalnog raspona na kraju svake godine. Ponovljeno doziranje nije dovelo do dodatnog smanjenja markera koštane pregradnje.

Učinak na visinu

U trogodišnjem ispitivanju osteoporoze, jednom godišnje je mjerena visina u stojećem položaju uz pomoć stadiometra. Skupina na Aclasti pokazala je otprilike 2,5 mm manji gubitak tjelesne visine, u usporedbi s placebom (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Broj dana fizičke onesposobljenosti

Aclasta je značajno smanjila srednju vrijednost broja dana s ograničenom aktivnošću te dana provedenih u krevetu zbog boli u leđima za 17,9 dana, odnosno 11,3 dana u usporedbi s placebom te je značajno smanjila srednju vrijednost broja dana s ograničenom aktivnošću te dana provedenih u krevetu zbog prijeloma za 2,9 dana, odnosno 0,5 dana u usporedbi s placebom (za sve $p < 0,01$).

Klinička djelotvornost u liječenju osteoporoze u bolesnika s povećanim rizikom za prijelom nakon nedavnog prijeloma kuka

Incidencija kliničkih prijeloma, uključujući vertebralne prijelome, nevertebralne prijelome i prijelome kuka, bila je procijenjena u 2127 muškaraca i žena u dobi od 50 do 95 godina (srednja dob 74,5 godina) s nedavnim (unutar 90 dana) prijelomom kuka nakon manje traume koji su praćeni u prosjeku 2 godine tijekom liječenja ispitivanim lijekom (Aclasta). Približno 42% bolesnika je imalo BMD T-zbroj vrata bedrene kosti ispod -2,5 a 45% bolesnika je imalo BMD T-zbroj vrata bedrene kosti iznad -2,5. Aclasta je primijenjena jedanput godišnje dok u barem 211 bolesnika u ispitivanoj populaciji nisu potvrđeni klinički prijelomi. Razine vitamina D nisu se rutinski mjerile, ali većina bolesnika je primila dodatnu dozu vitamina D (50 000 do 125 000 IU peroralno ili intramuskularno) 2 tjedna prije infuzije. Svi su bolesnici dobili 1000 do 1500 mg elementarnog kalcija plus 800 do 1200 IU nadomjestka vitamina D na dan. Devedesetpet posto bolesnika je primilo svoju infuziju dva ili više tjedana nakon oporavka prijeloma kuka, a medijan vremena infuzije bio je približno šest tjedana nakon oporavka prijeloma kuka. Primarna varijabla djelotvornosti bila je incidencija kliničkih prijeloma tijekom trajanja ispitivanja.

Učinak na sve kliničke prijelome

Stope incidencije ključnih varijabli kliničkih prijeloma prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4 Usporedbe incidencije ključnih varijabli kliničkog prijeloma između liječenja

Ishod	Aclasta (n=1065) stopa događaja (%)	Placebo (n=1062) stopa događaja (%)	Apsolutno smanjenje stopa događaja kod prijeloma % (CI)	Smanjene relativnog rizika u incidenciji prijeloma % (CI)
Bilo koji klinički prijelom (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Vertebralni prijelom (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nevertebralni prijelom (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*

*p-vrijednost <0,05, **p- vrijednost <0,01
(1) Isključujući prst, nožni palac i prijelome lica
(2) Uključujući kliničke prijelome torakalne i lumbalne kralježnice

Ispitivanje nije bilo osmišljeno tako da mjeri značajne razlike prijeloma kuka, ali je zapažen trend smanjenja novih prijeloma kuka.

Smrtnost zbog svih uzroka bila je 10% (101 bolesnik) u skupini liječenih Aclastom u usporedbi s 13% (141 bolesnik) u placebo skupini. To se podudara s 28% smanjenjem rizika za sve uzroke smrtnosti (p=0,01).

Incidencija odgođenog zarastanja prijeloma kuka bila je usporediva za Aclastu (34 [3,2%]) i placebo (29 [2,7%]).

Učinci na mineralnu gustoću kosti (BMD)

U ispitivanju HORIZON-RFT liječenje Aclastom je značajno povećalo BMD cijelog kuka i vrata bedrene kosti obzirom na placebo u svim vremenskim točkama. Liječenje Aclastom rezultiralo je povećanjem BMD-a od 5,4% cijelog kuka i 4,3% vrata bedrene kosti više od 24 mjeseca u usporedbi s placebo.

Klinička djelotvornost u muškaraca

U HORIZON-RFT ispitivanju bilo je randomizirano 508 muškaraca i u 185 bolesnika BMD je bio procijenjen u 24. mjesecu. U 24. mjesecu zapaženo je slično značajno povećanje od 3,6% BMD cijelog kuka u bolesnika liječenih Aclastom u usporedbi s učincima zapaženim u žena u postmenopauzi u HORIZON-PFT ispitivanju. Ispitivanje nije bilo pokrenuto da pokaže smanjenje kliničkih prijeloma u muškaraca; incidencija kliničkih prijeloma bila je 7,5% u muškaraca liječenih Aclastom naspram 8,7% za placebo.

U drugom ispitivanju u muškaraca (ispitivanje CZOL446M2308), godišnja infuzija Aclaste nije bila inferiornija od tjedne primjene alendronata obzirom na postotak promjene BMD-a lumbalne kralježnice u 24. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti.

Klinička djelotvornost u osteoporozi povezanoj s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikosteroidima

Djelotvornost i sigurnost Aclaste u liječenju i prevenciji osteoporoze povezane s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikosteroidima bila je procijenjena u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, stratificiranom ispitivanju s aktivnom kontrolom u 833 muškaraca i žena u dobi od 18-85 godina (srednja dob za muškarce 56,4 godine; za žene 53,5 godine) liječenih s >7,5 mg/dan peroralnog prednizona (ili ekvivalenta). Bolesnici su bili stratificirani obzirom na duljinu primjene glukokortikosteroida prije randomizacije (≤3 mjeseca naspram >3 mjeseca). Ispitivanje je trajalo jednu godinu. Bolesnici su bili randomizirani ili za jednokratnu infuziju Aclaste u dozi od 5 mg, ili za peroralnu primjenu risedronata u dozi od 5 mg

dnevno tijekom jedne godine. Svi sudionici su primili 1000 mg elementarnog kalcija plus 400 do 1000 IU nadomjestka vitamina D na dan. Djelotvornost je bila postignuta ako nije bila inferiornija od risedronata prikazana dosljedno obzirom na postotak promjene BMD-a lumbalne kralježnice u 12. mjesecu u odnosu na početne vrijednosti u liječenju i u odnosu na prevenciju u subpopulacijama. Većina bolesnika nastavila je primati glukokortikosteroide tijekom jedne godine trajanja ispitivanja.

Učinak na mineralnu gustoću kosti (BMD)

Povećanja BMD-a lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti bila su značajno veća u skupini liječenih Aclastom u 12. mjesecu u usporedbi s risedronatom (svi $p < 0,03$). U subpopulaciji bolesnika koji su primali glukokortikosteroide dulje od 3 mjeseca prije randomizacije, Aclasta je povećala BMD lumbalne kralježnice za 4,06% naspram 2,71% za risedronat (srednja vrijednost razlike: 1,36%; $p < 0,001$). U subpopulaciji bolesnika koji su primali glukokortikosteroide 3 mjeseca ili kraće prije randomizacije, Aclasta je povećala BMD lumbalne kralježnice za 2,60% naspram 0,64% za risedronat (srednja razlika 1,96%; $p < 0,001$). Ispitivanje nije bilo pokrenuto da pokaže smanjenje kliničkih prijeloma u odnosu na risedronat. Incidencija prijeloma bila je 8 bolesnika liječenih Aclastom naspram 7 bolesnika liječenih risedronatom ($p = 0,8055$).

Klinička djelotvornost u liječenju Pagetove bolesti kosti

Aclasta je ispitivana u muških i ženskih bolesnika u dobi iznad 30 godina i u kojih je radiološki potvrđena primarno blaga do umjerena Pagetova bolest kosti (u vrijeme ulaska u kliničko ispitivanje medijan razine alkalne fosfataze u serumu bio je 2,6-3,0 puta veći od gornje granice normalnog referentnog raspona specifičnog za tu dob).

Djelotvornost jedne infuzije od 5 mg zoledronatne kiseline naspram dnevnih doza od 30 mg risedronata kroz 2 mjeseca bila je pokazana u dva 6-mjesečna usporedna ispitivanja. Nakon 6 mjeseci, Aclasta je pokazala 96% (169/176) i 89% (156/176) odgovor i stope normalizacije razina alkalne fosfataze u serumu (SAP) u usporedbi s 74% (127/171) i 58% (99/171) za risedronat (za sve $p < 0,001$).

Kada su rezultati bili objedinjeni, nakon 6 mjeseci zapaženo je slično sniženje u težini boli i zbrojeva interferencije boli u odnosu na početne vrijednosti za Aclastu i risedronat.

Bolesnici koji su na kraju šestomjesečnog osnovnog kliničkog ispitivanja bili klasificirani kao osobe koje pokazuju terapijski odgovor, bili su prikladni za uključenje u produljeni period praćenja. Od 153 bolesnika liječenih Aclastom i 115 bolesnika liječenih risedronatom koji su ušli u produljeno ispitivanje praćenja, nakon srednjeg trajanja praćenja od 3,8 godina, od vremena doziranja, udio bolesnika koji su završili produljeni period praćenja zbog potrebe za ponovnim liječenjem (klinička prosudba) bio je viši za risedronat (48 bolesnika, ili 41,7%) u usporedbi sa zoledronatnom kiselinom (11 bolesnika, ili 7,2%). Srednje vrijeme završetka produljenog perioda praćenja zbog potrebe za ponovnim liječenjem Pagetove bolesti od početne doze bilo je dulje za zoledronatnu kiselinu (7,7 godina) nego za risedronat (5,1 godina).

Šest bolesnika koji su postigli terapijski odgovor 6 mjeseci nakon liječenja Aclastom te kasnije doživjeli relaps bolesti tijekom produljenog perioda praćenja bilo je ponovno liječeno Aclastom nakon srednjeg vremena od 6,5 godina od početnog liječenja do ponovnog liječenja. Pet od 6 bolesnika imalo je SAP unutar normalnog raspona u 6. mjesecu (prijenos posljednjih opaženih vrijednosti, eng. *Last Observation Carried Forward*, LOCF).

Histologija kosti procijenjena je u 7 bolesnika s Pagetovom bolešću 6 mjeseci nakon liječenja s 5 mg zoledronatne kiseline. Rezultati biopsije kosti pokazali su kost normalne kakvoće bez dokaza oštećenog remodeliranja kosti, kao i bez dokaza defekata mineralizacije. Ti su rezultati bili u skladu s dokazom biokemijskih markera za normalizaciju koštane pregradnje.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do 17 godina liječenih glukokortikoidima koji su imali smanjenu mineralnu gustoću kosti (BMD Z-vrijednost lumbalne kralježnice -0,5 ili manja) i prijelom zbog manje traume/krhkosti. Populacija bolesnika randomizirana u ovom ispitivanju (populacija planirana za liječenje (engl. *intent-to-treat population*, ITT populacija)) uključivala je bolesnike s nekoliko podtipova reumatskih stanja, upalnom bolešću crijeva ili Duchenneovom mišićnom distrofijom. Planirano je da se u ispitivanje uključe 92 bolesnika, međutim, uključeno je samo 34 bolesnika koji su randomizirani na primanje ili intravenske infuzije zoledronatne kiseline u dozi od 0,05 mg/kg dvaput godišnje (maksimalno 5 mg) ili placeba, tijekom razdoblja od godine dana. Svi bolesnici su trebali primati osnovnu terapiju vitaminom D i kalcijem.

Infuzija zoledronatne kiseline rezultirala je povišenjem razlike srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata za BMD Z-vrijednost u 12. mjesecu za 0,41 u odnosu na početnu vrijednost, u usporedbi s placebom (95% CI: 0,02, 0,81; 18 odnosno 16 bolesnika). Nakon 6 mjeseci liječenja nije bio vidljiv učinak na BMD Z-vrijednost. U 12. mjesecu uočeno je statistički značajno ($p < 0,05$) smanjenje tri markera koštane pregradnje (P1NP, BSAP, NTX) u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Nisu zapažene statistički značajne razlike u ukupnom mineralnom sadržaju kostiju u tijelu između bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom i placeba u 6. ili 12. mjesecu. Nema jasnih dokaza koji bi potvrdili vezu između promjena u BMD-u i prevencije prijeloma u djece kojima raste skelet.

U skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu nisu zapaženi novi vertebralni prijelomi, dok su u skupini koja je primala placebo zabilježena dva nova prijeloma.

Najčešće prijavljene nuspojave nakon infuzije zoledronatne kiseline bile su artralgijska (28%), pireksija (22%), povraćanje (22%), glavobolja (22%), mučnina (17%), mijalgija (17%), bol (17%), proljev (11%) i hipokalcemija (11%).

Više je bolesnika prijavilo ozbiljne nuspojave u skupini koja je primala zoledronatnu kiselinu nego u skupini koja je primala placebo (5 [27.8%] bolesnika naspram 1 [6.3%] bolesnika).

Dugoročni podaci vezani uz sigurnost lijeka u ovoj populaciji se ne mogu ustanoviti iz ovog ispitivanja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Aclasta u svim podskupinama pedijatrijske populacije u Pagetovoj bolesti kostiju, osteoporozu u postmenopausalnih žena s povećanim rizikom od prijeloma, osteoporozu u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma i prevenciji kliničkih prijeloma nakon prijeloma kuka u muškaraca i žena (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jednokratnim i višekratnim 5 i 15-minutnim infuzijama 2, 4, 8 i 16 mg zoledronatne kiseline u 64 bolesnika dobiveni su sljedeći farmakokinetički podaci, za koje se utvrdilo da ne ovise o dozi.

Distribucija

Nakon uvođenja infuzije zoledronatne kiseline, koncentracije djelatne tvari u plazmi brzo su se povećavale, pri čemu su vršnu vrijednost postigle na kraju perioda infuzije, nakon čega je slijedio brzi pad na <10% vršne vrijednosti nakon 4 sata, zatim na <1% vršne vrijednosti nakon 24 sata te produljeni period vrlo niskih koncentracija koje nisu prelazile 0,1% vršnih razina.

Eliminacija

Intravenski primijenjena zoledronatna kiselina eliminira se trifaznim procesom: brzi bifazni nestanak iz sistemske cirkulacije, uz poluvijekove $t_{1/2\alpha}$ od 0,24 i $t_{1/2\beta}$ od 1,87 sati, nakon čega slijedi dugačka faza eliminacije s terminalnim poluvijekom eliminacije $t_{1/2\gamma}$ od 146 sati. Nakon primjene višestrukih doza svakih 28 dana nije došlo do nakupljanja djelatne tvari u plazmi. Rane faze dispozicije (α i β , s $t_{1/2}$ vrijednostima navedenim gore) vjerojatno predstavljaju brzu pohranu u kost i izlučivanje putem bubrega.

Zoledronatna kiselina se ne metabolizira te se izlučuje nepromijenjena putem bubrega. Tijekom prvih 24 sata, $39 \pm 16\%$ primijenjene doze izlučuje se mokraćom, dok se ostatak uglavnom veže na koštano tkivo. Ova pohrana u kost je zajednička za sve bisfosfonate i vjerojatno je posljedica analogne strukture s pirofosfatom. Kao i s drugim bisfosfonatima, vrijeme zadržavanja zoledronatne kiseline u kostima je vrlo dugo. Iz koštanog se tkiva oslobađa vrlo sporo u sistemske cirkulacije te se eliminira putem bubrega. Ukupan tjelesni klirens je $5,04 \pm 2,5$ l/h, neovisno o dozi te na njega ne utječe spol, dob, rasa ili tjelesna težina. Pokazalo se da inter- i intra-individualno variranje u klirensu zoledronatne kiseline iz plazme iznosi 36%, odnosno 34%. Produljenje vremena infuzije s 5 na 15 minuta uzrokovalo je 30%-tno smanjenje koncentracije zoledronatne kiseline na kraju infuzije, no nije imalo učinka na područje ispod krivulje ovisnosti koncentracije u plazmi naspram vremena.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Ispitivanja interakcija s drugim lijekovima nisu provedena sa zoledronatnom kiselinom. Budući da se zoledronatna kiselina ne metabolizira u ljudi, a utvrđeno je da ima malu ili nikakvu sposobnost da, djelujući direktno i/ili kao ireverzibilni inhibitor ovisan o metabolizmu P450 enzima, nije vjerojatno da će zoledronatna kiselina smanjiti metabolički klirens lijekova koje se metaboliziraju putem enzimskih sustava citokroma P450. Zoledronatna kiselina se ne veže u velikoj mjeri na proteine plazme (veže se oko 43-55%), a vezanje ne ovisi o koncentraciji. Zbog toga, interakcije nastale istiskivanjem lijekova koji su u velikoj mjeri vezani na proteine nisu vjerojatne.

Posebne populacije (vidjeti dio 4.2)

Oštećenje bubrega

Bubrežni klirens zoledronatne kiseline uspoređen je s klirensom kreatinina, pri čemu je bubrežni klirens predstavljao $75 \pm 33\%$ klirensa kreatinina, što je pokazalo srednju vrijednost od 84 ± 29 ml/min (raspon od 22 do 143 ml/min) u 64 ispitivana bolesnika. Mala zapažena povećanja $AUC_{(0-24h)}$ za oko 30% do 40% u slučaju blagog do umjerenog oštećenja bubrega u usporedbi s bolesnikom s normalnom funkcijom bubrega te nedostatak nakupljanja lijeka pri višestrukim dozama, bez obzira na funkciju bubrega, navode na zaključak da nije potrebna prilagodba doze zoledronatne kiseline u slučaju blagog ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) i umjerenog oštećenja bubrega s klirensom kreatinina do 35 ml/min. Primjena Aclaste u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <35 ml/min) kontraindicirana je zbog povećanog rizika od zatajenja bubrega u toj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

U miševa je najviša neletalna jednokratna intravenska doza bila 10 mg/kg tjelesne težine, a u štakora 0,6 mg/kg. U ispitivanjima jednokratne doze infuzijom u pasa, doza od 1,0 mg/kg (6 puta viša od preporučene terapijske izloženosti u ljudi bazirano na AUC-u) primijenjena u trajanju od 15 minuta bila je dobro podnesena, bez učinaka na bubrege.

Subkronična i kronična toksičnost

U ispitivanjima s intravenskom infuzijom, bubrežna podnošljivost zoledronatne kiseline utvrđena je u štakora kada su dobivali 0,6 mg/kg u obliku 15-minutnih infuzija u intervalima od 3 dana, ukupno šest puta (čime se dobila kumulativna doza koja je odgovarala AUC razinama koje su bile oko 6 puta veće od terapijske izloženosti u ljudi), dok su psi dobro podnosili pet 15-minutnih infuzija u dozi od 0,25 mg/kg koje su primjenjivane u intervalima od 2 do 3 tjedna (kumulativna doza je odgovarala 7 puta većoj od terapijske izloženosti u ljudi). U ispitivanjima s intravenskom bolus injekcijom, doze koje su se dobro podnosile smanjivale su se s produljenjem trajanja ispitivanja: dozu od 0,2 i 0,02 mg/kg dnevno dobro su podnosili štakori, odnosno psi tijekom 4 tjedna, no nakon 52 tjedna primjene štakori su podnosili dozu od samo 0,01 mg/kg, a psi od samo 0,005 mg/kg.

Dugotrajna ponovljena primjena pri kumulativnim izloženostima koje su dovoljno prekoračivale najveću planiranu izloženost u ljudi, izazvala je toksikološke učinke na drugim organima, uključujući gastrointestinalni trakt i jetru, kao i na mjestu intravenske primjene. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Najčešći nalaz u ispitivanjima s ponovljenim dozama sastojao se od povećanog primarnog spongioznog tkiva u metafizama dugih kostiju kod životinja u razvoju pri gotovo svim dozama, nalaz koji je odražavao farmakološko antiresorpcijsko djelovanje lijeka.

Reproduktivna toksičnost

Teratološka ispitivanja provedena su na dvije vrste, i to u obje supkutanom primjenom. Teratogenost je zapažena u štakora pri dozama $\geq 0,2$ mg/kg, a izražavala se vanjskim, visceralnim i skeletnim malformacijama. Distocija je zapažena uz najnižu dozu (0,01 mg/kg tjelesne težine) koja je ispitivana u štakora. U kunića nisu zapaženi teratološki ili embrio/fetalni učinci, iako je toksičnost za majku bila izrazita pri dozi od 0,1 mg/kg zbog smanjenih razina kalcija u serumu.

Mutagenost i karcinogeni potencijal

Zoledronatna kiselina se u provedenim ispitivanjima mutagenosti nije pokazala mutagenom, dok ispitivanje karcinogenosti nije dalo nikakav dokaz karcinogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije doći u kontakt s otopinama koje sadržavaju kalcij. Aclasta se ne smije miješati niti primijeniti intravenski s bilo kojim drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 3 godine

Nakon otvaranja: 24 sata pri 2°C - 8°C

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 24 sata pri 2°C-8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

100 ml otopine u prozirnoj plastičnoj (cikloolefinski polimer) bočici zatvorenoj čepom od bromobutilne gume obložene fluoropolimerom te aluminijskom/polipropilenskom kapicom s preklopnim dijelom.

Aclasta se isporučuje u pakiranjima koja sadrže jednu bočicu kao jedinično pakiranje ili u višestrukim pakiranjima koja se sastoje od pet pakiranja, od kojih svako sadrži jednu bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Upotrebljavati se smije samo bistra otopina u kojoj nema vidljivih čestica i koja nije promijenila boju.

Ako je otopina bila u hladnjaku, prije primjene mora doseći sobnu temperaturu. Tijekom pripreme infuzije moraju se primjenjivati aseptičke tehnike.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. travnja 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. siječanj 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja mora osigurati ažuriranje programa izobrazbe koji se provodi za odobrene indikacije liječenja osteoporoze u postmenopauzalnih žena te u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma, uključujući one s nedavnim prijelomom kuka nakon manje traume, te liječenja osteoporoze povezane s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikoidima u postmenopauzalnih žena i u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma. Program izobrazbe sadrži sljedeće:

- Edukativne materijale za liječnika
- Informativni paket za bolesnika

Edukativni materijali za liječnika trebaju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Podsjetnik na kojem su navedene sljedeće ključne poruke:
 - Potreba izračunavanja klirensa kreatinina na temelju stvarne tjelesne težine korištenjem Cockcroft-Gaultove formule prije svakog liječenja Aclastom
 - Kontraindikacija u bolesnika s klirensom kreatinina <35 ml/min
 - Kontraindikacija u trudnica i u dojilja zbog potencijalne teratogenosti
 - Potreba da se osigura odgovarajuća hidracija bolesnika, osobito onih starije dobi i onih koji primaju terapiju diureticima
 - Potreba za primjenom infuzije Aclaste polako tijekom razdoblja koje ne traje manje od 15 minuta
 - Režim doziranja jednom godišnje
 - Preporučuje se odgovarajući unos kalcija i vitamina D uz primjenu Aclaste
 - Potreba za primjerenom fizičkom aktivnošću, nepušenjem i zdravom prehranom
- Informativni paket za bolesnika

Potrebno je napraviti informativni paket za bolesnika u kojem će biti navedene sljedeće ključne poruke:

- Kontraindikacija u bolesnika s teškim bubrežnim tegobama
- Kontraindikacija u trudnica i u dojilja
- Potreba za primjerenim nadomještanjem kalcija i vitamina D, primjerenom fizičkom aktivnošću, nepušenjem i zdravom prehranom
- Ključni znakovi i simptomi ozbiljnih nuspojava
- Kada zatražiti pomoć zdravstvenog radnika

Osim toga, u informativni paket za bolesnika potrebno je uključiti sljedeće dokumente:

- Uputu o lijeku
- Karticu s podsjetnikom za bolesnika o osteonekrozi čeljusti

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (S PLAVIM OKVIROM) ZA JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Aclasta 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 100 ml sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

1 bočica od 100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/308/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenačinjenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Aclasta 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/308/001

Jedinično pakiranje

EU/1/05/308/002

Višestruko pakiranje

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU

KUTIJA ZA SREDNJE PAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Aclasta 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 100 ml sadži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

1 bočica od 100 ml
Sastavni dio višestrukog pakiranja. Nije za zasebnu prodaju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/308/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za navedenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOJ KUTIJI VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Aclasta 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 100 ml sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

Višestruko pakiranje: 5 bočica, svaka je bočica od 100 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/308/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenašćenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Aclasta 5 mg otopina za infuziju zoledronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Aclasta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite Aclastu
3. Kako se daje Aclasta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aclastu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aclasta i za što se koristi

Aclasta sadrži djelatnu tvar zoledronatnu kiselinu. Pripada skupini lijekova koji se zovu bisfosfonati i koriste se za liječenje žena u postmenopauzi i odraslih muškaraca s osteoporozom ili za liječenje osteoporoze uzrokovane liječenjem kortikosteroidima korištenim u liječenju upale te za liječenje Pagetove bolesti kostiju u odraslih.

Osteoporoza

Osteoporoza je bolest koja uključuje stanjivanje i slabljenje kostiju, a često se javlja kod žena nakon menopauze, ali se također može pojaviti u muškaraca. U menopauzi ženski jajnici prestaju stvarati ženski hormon estrogen, koji pomaže u održavanju zdravih kostiju. Nakon menopauze dolazi do gubitka kosti, kosti postaju slabije i lakše se lome. Osteoporoza se također može pojaviti u muškaraca i žena zbog dugotrajnog korištenja steroida koji mogu utjecati na čvrstoću kosti. Mnogi bolesnici s osteoporozom nemaju simptome, ali su svejedno izloženi riziku od loma kostiju, jer je osteoporoza oslabila njihove kosti. Sniženje razine spolnih hormona u cirkulaciji, prvenstveno estrogena koji su nastali od androgena, također ima ulogu u postupnijem gubitku kosti opaženom u muškaraca. I u žena i u muškaraca, Aclasta jača kost i na taj način smanjuje vjerojatnost prijeloma. Aclasta se također koristi u bolesnika koji su nedavno slomili svoj kuk pri maloj traumi kao što je pad pa imaju stoga povećan rizik za sljedeće lomove kosti.

Pagetova bolest kosti

Normalno je da se stara kost razgrađuje i da se nadomješta novim koštanim materijalom. Taj se proces zove preoblikovanje. Kod Pagetove bolesti, preoblikovanje kosti je prebrzo te se nova kost stvara na poremećen način, čime postaje slabija nego normalno. Ako se bolest ne liječi, kosti mogu postati deformirane i bolne te se mogu slomiti. Aclasta djeluje tako što vraća proces preoblikovanja kosti u normalu, osiguravajući stvaranje normalne kosti, čime kosti postaju snažnije.

2. Što morate znati prije nego što primite Aclastu

Pažljivo slijedite sve upute dobivene od liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre prije nego počnete primjenjivati Aclastu.

Ne smijete primiti Aclastu

- ako ste alergični na zoledronatnu kiselinu, druge bisfosfonate ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate hipokalcijemiju (to znači da su razine kalcija u Vašoj krvi preniske).
- ako imate teške bubrežne probleme.
- ako ste trudni.
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što primite Aclastu:

- ako se liječite bilo kojim lijekom koji sadrži zoledronatnu kiselinu, koja je također djelatna tvar u Aclasti (zoledronatna kiselina se koristi u odraslih bolesnika s određenim tipovima raka kako bi se spriječile komplikacije s kostima ili smanjenje udjela kalcija).
- ako imate probleme s bubrežima, ili ste ih ranije imali.
- ako ne možete svaki dan uzimati nadomjestke kalcija.
- ako Vam je iz vrata kirurški uklonjen dio ili sve paratireoidne žlijezde.
- ako su Vam uklonjeni dijelovi crijeva.

U bolesnika koji primaju Aclastu (zoledronatna kiselina) za osteoporozu prijavljena je nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (ONJ) (oštećenje koštanog tkiva čeljusti) nakon stavljanja lijeka u promet. ONJ se također može javiti nakon prestanka liječenja.

Važno je nastojati i spriječiti pojavu ONJ jer je to bolno stanje koje može biti teško liječiti. Kako bi se smanjio rizik od razvoja osteonekroze čeljusti trebate poduzeti neke mjere opreza.

Prije nego počnete liječenje Aclastom obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako

- imate bilo kakav problem sa ustima ili zubima kao što je loše zdravlje zuba, bolesti desni ili planirano vađenje zuba;
- ne dobivate rutinsku stomatološku skrb ili duže vrijeme niste obavili pregled kod zubara;
- ste pušač (jer to može povećati rizik problema sa zubima);
- ste se prije liječili bisfosfonatima (u svrhu liječenja ili prevencije poremećaja kostiju);
- uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (kao što su prednizolon ili deksametazon);
- imate rak.

Vaš liječnik može predložiti da obavite pregled kod zubara prije nego počnete liječenje Aclastom.

Za vrijeme liječenja Aclastom, morate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i obavljati rutinske preglede kod zubara. Ako nosite protezu pobrinite se da dobro prijanja. Ako ste uslijed liječenja kod zubara ili ako idete na kirurški zahvat zuba (npr. vađenje zuba), obavijestite svog liječnika o Vašem liječenju kod zubara i obavijestite svog zubara da se liječite Aclastom. Odmah se obratite se svom liječniku i zubaru ako imate bilo koji problem s Vašim ustima ili zubima kao što su klimavi zubi, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Pretraga za praćenje

Prije svake doze Aclaste liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu kako bi provjerio Vašu bubrežnu funkciju (razine kreatinina). Važno je da popijete najmanje 2 čaše tekućine (kao što je voda), unutar nekoliko sati prije nego što primite Aclastu, prema uputama zdravstvenog radnika.

Djeca i adolescenti

Aclasta se ne preporučuje za osobe mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Aclasta

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Važno je da Vaš liječnik zna za sve lijekove koje uzimate, naročito ako uzimate lijekove za koje je poznato da štetno djeluju na Vaše bubrege (npr. aminoglikozidi) ili ako uzimate diuretike („tablete za mokrenje“) koji mogu uzrokovati dehidraciju.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete primati Aclastu ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate omaglicu dok uzimate Aclastu, nemojte upravljati vozilima ili strojevima dok se ne budete bolje osjećali.

Aclasta sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici Aclaste od 100 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Aclasta

Pažljivo slijedite upute koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Osteoporoza

Uobičajena doza je 5 mg koju će Vam dati liječnik ili medicinska sestra u obliku jedne infuzije u venu jednom godišnje. Infuzija će trajati najmanje 15 minuta.

U slučaju da ste nedavno imali prijelom kuka, preporučuje se primjena infuzije Aclaste dva ili više tjedana nakon kirurškog zahvata.

Važno je uzimati nadomjestke kalcija i vitamina D (na primjer tablete), prema uputama Vašeg liječnika.

U slučaju osteoporoze, Aclasta djeluje jednu godinu. Liječnik će Vam objasniti kada ćete se vratiti po sljedeću dozu.

Pagetova bolest

Za liječenje Pagetove bolesti, Aclastu smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju Pagetove bolesti kosti.

Uobičajena doza je 5 mg, a daje Vam je liječnik ili medicinska sestra u obliku jednokratne infuzije u venu. Infuzija će trajati najmanje 15 minuta. Aclasta može djelovati duže od jedne godine, a liječnik će Vam reći ako se trebate ponovo liječiti.

Liječnik Vam može savjetovati da uzimate nadomjestke kalcija i vitamina D (na primjer tablete) najmanje tijekom prvih deset dana nakon primjene Aclaste. Važno je da se pažljivo pridržavate tog savjeta kako razina kalcija u Vašoj krvi ne bi postala preniska u razdoblju nakon infuzije. Liječnik će Vas obavijestiti o simptomima koji su povezani s hipokalcijemijom.

Aclasta s hranom i pićem

Pazite da popijete dovoljno tekućine (najmanje jednu ili dvije čaše) prije i nakon liječenja Aclastom, prema uputama liječnika. To će pomoći u sprečavanju dehidracije. Na dan kad ćete primiti Aclastu možete normalno jesti. To je osobito važno u bolesnika koji uzimaju diuretike („tablete za mokrenje“) i u starijih bolesnika (65 godina starosti ili više).

Ako ste zaboravili primiti Aclastu

Obratite se svom liječniku ili bolnici u najkraćem mogućem vremenu kako bi ponovno dogovorili pregled.

Prije nego što prekinete terapiju Aclastom

Ako razmišljate o prekidu liječenja Aclastom, molimo otidite na sljedeći pregled i raspravite odluku s liječnikom. Liječnik će Vam dati savjet i odlučiti koliko dugo biste se trebali liječiti Aclastom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave povezane s prvom infuzijom su vrlo česte (javljaju se kod više od 30% bolesnika), ali su manje česte nakon daljnjih infuzija. Većina nuspojava, poput vrućice i zimice, bolova u mišićima ili zglobovima te glavobolje, javlja se unutar prva tri dana nakon primjene doze Aclaste. Simptomi su obično blagi do umjereni i nestaju unutar tri dana. Liječnik će Vam preporučiti blagi lijek protiv bolova, poput ibuprofena ili paracetamola, kako bi se smanjile ove nuspojave. Izgledi za pojavu ovih nuspojava smanjuju se sa sljedećim dozama Aclaste.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Nepravilni otkucaji srca (treperenje pretklijetki) zabilježeni su u bolesnicima koje su primale Aclastu zbog postmenopauzalne osteoporoze. Trenutačno nije jasno uzrokuje li Aclasta te nepravilne otkucaje srca, ali morate se javiti liječniku ako osjetite takve simptome nakon što primite Aclastu.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

Oticanje, crvenilo, bol i svrbež očiju ili osjetljivost očiju na svjetlost.

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10000 osoba)

Obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Bol u ustima i/ili čeljusti, oticanje ili ranice u ustima ili čeljusti koje ne cijele, iscjedak, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti, klimanje zuba. To bi mogli biti znakovi oštećenja kostiju u čeljusti (osteonekroze). Odmah se obratite svom liječniku i zubaru ako primijetite takve simptome za vrijeme liječenja Aclastom ili nakon prestanka liječenja.

Mogu se javiti poremećaji bubrega (npr. smanjena proizvodnja mokraće). Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu kako bi Vam provjerio bubrežnu funkciju prije svake doze Aclaste. Važno je da popijete najmanje 2 čaše tekućine (kao što je voda), u roku od nekoliko sati prije primanja Aclaste, prema uputama zdravstvenog radnika.

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, odmah se obratite svom liječniku.

Aclasta može uzrokovati i druge nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Vrućica

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Glavobolja, omaglica, mučnina, povraćanje, proljev, bol u mišićima, bol u kostima i/ili zglobovima, bol u leđima, rukama ili nogama, simptomi nalik gripi (npr. umor, zimica, bol zglobova ili mišića), zimica, osjećaj umora i gubitak interesa, slabost, bol, loše osjećanje, oticanje i/ili bol na mjestu infuzije.

Kod bolesnika s Pagetovom bolešću, zabilježeni su simptomi zbog niske razine kalcija u krvi, kao što su grčevi mišića, ili utrnutost, ili osjećaj trnaca osobito u području oko usta.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Gripa, infekcije gornjih dišnih puteva, snižen broj crvenih krvnih stanica, gubitak apetita, nesаница, pospanost koja može uključivati smanjenu pažnju i svijest, osjećaj trnaca ili ukočenost, izraziti umor, drhtanje, privremeni gubitak svijesti, infekcija oka ili iritacija ili upala uz bol i crvenilo, osjećaj vrtnje, povišeni krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, nedostatak zraka, nelagoda u trbuhu, bol u trbuhu, zatvor, suha usta, žgaravica, kožni osip, pojačano znojenje, svrbež, crvenilo kože, bol u vratu, ukočenost u mišićima, kostima i/ili zglobovima, oticanje zgloba, grčevi mišića, bol u ramenu, bol u Vašim prsnim mišićima i rebrima, upala zgloba, mišićna slabost, nenormalni rezultati bubrežnih testova, neuobičajeno često mokrenje, oticanje šaka, gležnjeva ili stopala, žeđ, zubobolja, poremećaji okusa.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Rijetko se mogu javiti neobičajeni prijelomi bedrene kosti, osobito u bolesnika na dugoročnoj terapiji za osteoporozu. Obratite se svom liječniku ako osjetite bol, slabost ili nelagodu u bedru, kuku ili preponi, budući da bi to mogla biti rana naznaka mogućeg prijeloma bedrene kosti. Niske razine fosfata u krvi.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Teške alergijske reakcije koje uključuju omaglicu i teškoće pri disanju, oticanje uglavnom lica i grla, sniženi krvni tlak, dehidracija uslijed simptoma koji se javljaju nakon primanja doze kao što su vrućica, povraćanje ili proljev.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aclastu

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra znaju kako pravilno čuvati Aclastu.

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“.
- Neotvorena bočica ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.
- Nakon otvaranja bočice, lijek treba odmah primijeniti kako bi se izbjeglo mikrobiološko onečišćenje. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 24 sata pri 2°C – 8°C. Ako je otopina bila u hladnjaku, prije primjene mora doseći sobnu temperaturu.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aclasta sadrži

- Djelatna tvar je zoledronatna kiselina. Jedna bočica sa 100 ml otopine sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
Jedan ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

Kako Aclasta izgleda i sadržaj pakiranja

Aclasta je bistra i bezbojna otopina. Nalazi se u plastičnim bočicama od 100 ml kao otopina za infuziju spremna za uporabu. Dostupna je u pakiranjima koja sadrže jednu bočicu kao jedinično pakiranje, ili u višestrukim pakiranjima koja se sastoje od pet pakiranja, od kojih svako sadrži jednu bočicu. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima (vidjeti dio 3):

Kako pripremiti i primijeniti Aclastu

- Aclasta 5 mg otopina za infuziju je spremna za uporabu.

Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu treba baciti. Upotrebljavati se smije samo bistra otopina u kojoj nema vidljivih čestica i koja nije promijenila boju. Aclasta se ne smije miješati niti primijeniti intravenski s drugim lijekovima te se mora dati putem zasebne infuzijske cjevčice s odzračivačem uz konstantnu brzinu infuzije. Trajanje infuzije ne smije biti kraće od 15 minuta. Aclasta ne smije doći u kontakt s otopinama koje sadrže kalcij. Ako je otopina bila u hladnjaku, prije primjene mora doseći sobnu temperaturu. Tijekom pripreme infuzije moraju se primjenjivati aseptičke tehnike. Infuzija se mora provoditi u skladu sa standardnom liječničkom praksom.

Kako čuvati Aclastu

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza „Rok valjanosti“.
- Neotvorena bočica ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nakon otvaranja bočice, lijek treba odmah primijeniti kako bi se izbjeglo mikrobiološko onečišćenje. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 24 sata pri 2°C – 8°C. Ako je otopina bila u hladnjaku, prije primjene mora doseći sobnu temperaturu.