

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aclasta 5 mg soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu 100 ml soluție conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic 0,05 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede și incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei

- la femei aflate în post-menopauză
- la bărbați adulți

cu risc crescut de fracturi inclusiv cazurile cu fractură recentă de șold determinată de un traumatism minor.

Tratamentul osteoporozei asociat cu terapia sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi

- la femei aflate în post-menopauză
- bărbați adulți

care prezintă un risc crescut de fracturi.

Tratamentul bolii Paget osoase la adulți.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Pacienții trebuie hidratați adecvat înainte de administrarea Aclasta. Acest lucru este important în special la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) și la cei care urmează o terapie cu diuretice.

La pacienții cu boală Paget, se recomandă asocierea administrării Aclasta cu aport adecvat de calciu și vitamina D.

#### Osteoporoză

Pentru tratamentul osteoporozei post-menopauză, al osteoporozei la bărbați și tratamentul osteoporozei asociate cu terapia sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi, doza recomandată este o singură perfuzie intravenoasă de 5 mg Aclasta, administrată o dată pe an.

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării Aclasta, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

La pacienții care au suferit recent o fractură de șold determinată de un traumatism minor, se recomandă să se administreze perfuzia cu Aclasta la minimum două săptămâni după remedierea fracturii de șold (vezi pct. 5.1). La pacienții care au suferit recent o fractură de șold determinată de un traumatism minor, se recomandă ca, înainte de prima perfuzie cu Aclasta, să se administreze o doză de încărcare de vitamina D de 50000 până la 125000 UI, pe cale orală sau intramusculară.

### Boala Paget

Pentru tratamentul bolii Paget, Aclasta trebuie prescris numai de medici cu experiență în tratamentul bolii Paget osoase. Doza recomandată este o singură perfuzie intravenoasă de 5 mg Aclasta. La pacienții cu boală Paget, se recomandă administrarea de două ori pe zi a unui supliment adecvat de calciu, corespunzător la cel puțin 500 mg calciu elemental, timp de cel puțin 10 zile după administrarea Aclasta (vezi pct. 4.4).

Repetarea tratamentului pentru boala Paget: În urma efectuării tratamentului inițial cu Aclasta în boala Paget, s-a observat o perioadă de remisiune prelungită în cazul pacienților cu răspuns la tratament. Repetarea tratamentului constă în administrarea suplimentară a unei perfuzii intravenoase a 5 mg Aclasta după un interval de timp de un an sau mai mult de la tratamentul inițial la pacienții care au prezentat recidiva bolii. Sunt disponibile date limitate privind repetarea tratamentului în boala Paget (vezi pct. 5.1).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Aclasta este contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei < 35 ml/min (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu clearance-ul creatininei  $\geq$  35 ml/min.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici ( $\geq$ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei deoarece biodisponibilitatea, distribuția și eliminarea au fost similare la vârstnici și subiecții tineri.

#### *Copii și adolescenți*

Aclasta nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu există date disponibile la copiii cu vârsta sub 5 ani. Datele disponibile în prezent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani sunt descrise la pct. 5.1.

### Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Aclasta se administrează lent prin intermediul unei linii de perfuzie separate prevăzută cu supapă, cu o viteză de perfuzare constantă. Timpul de perfuzare trebuie să fie de minim 15 minute. Pentru informații cu privire la modul de administrare al Aclasta, vezi pct. 6.6.

Pacienților tratați cu Aclasta trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul pacientului.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, orice bifosfonați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu hipocalcemie (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență renală severă cu clearance-ul creatininei < 35 ml/min (vezi pct. 4.4).
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Funcția renală

Este contraindicată administrarea Aclasta la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 35 ml/min) datorită riscului crescut al apariției insuficienței renale la această grupă de pacienți.

S-a observat insuficiență renală în urma administrării Aclasta (vezi pct. 4.8), mai ales la pacienții cu disfuncție renală preexistentă sau alți factori de risc, inclusiv vârstă înaintată, medicamente nefrotoxice administrate concomitent, terapie diuretică concomitentă (vezi pct. 4.5) sau deshidratare care apare după administrarea Aclasta. S-a observat insuficiența renală la pacienți după o singură administrare. Insuficiența renală care necesită dializă sau cu rezultat letal a apărut rar la pacienții cu afecțiune renală preexistentă sau cu orice factori de risc descriși mai sus.

Trebuie luate următoarele precauții pentru a reduce la minimum riscul apariției reacțiilor adverse renale:

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie calculat pe baza masei corporale reale, utilizând formula Cockcroft-Gault, înainte de fiecare doză de Aclasta.
- Creșterea temporară a concentrației plasmatiche de creatinină poate fi mai pronunțată la pacienții cu insuficiență renală preexistentă.
- Monitorizarea creatininemiei trebuie avută în vedere la pacienții cu risc.
- Aclasta trebuie utilizat cu precauție când este administrat concomitent cu alte medicamente care ar putea afecta funcția renală (vezi pct. 4.5).
- Pacienții, mai ales cei vârstnici și cei cărora li se administrează terapie cu diuretice, trebuie hidratați în mod adecvat înainte de administrarea Aclasta.
- O doză unică de Aclasta nu trebuie să depășească 5 mg, iar durata perfuziei trebuie să fie de cel puțin 15 minute (vezi pct. 4.2).

#### Hipocalcemie

Hipocalcemia preexistentă trebuie tratată printr-un aport adecvat de calciu și vitamina D înaintea inițierii tratamentului cu Aclasta (vezi pct. 4.3). De asemenea, trebuie tratate eficient alte tulburări ale metabolismului mineral (de exemplu: rezervă paratiroidiană diminuată, malabsorbție intestinală a calciului). Medicii trebuie să aibă în vedere monitorizarea clinică a acestor pacienți.

Turnover-ul osos crescut este o caracteristică a bolii Paget osoase. Datorită apariției rapide a efectului acidului zoledronic asupra turnover-ului osos, poate apărea hipocalcemie temporară, uneori simptomatică, ale cărei efecte sunt de obicei maxime în primele 10 zile de la administrarea perfuziei cu Aclasta (vezi pct. 4.8).

Se recomandă asocierea administrării Aclasta cu aport adecvat de calciu și vitamina D. În plus, la pacienții cu boală Paget, se recomandă administrarea de două ori pe zi a unui supliment adecvat de calciu, corespunzător la cel puțin 500 mg calciu elementar, timp de cel puțin 10 zile după administrarea Aclasta (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie informați asupra simptomelor hipocalcemiei și monitorizați clinic adecvat în timpul perioadei de risc. La pacienții cu boală Paget, se recomandă determinarea calciului seric înainte de administrarea Aclasta sub formă de perfuzie.

Rareori, la pacienții la care se administrează bifosfonați, inclusiv acid zoledronic, s-au raportat dureri osoase, articulare și/sau musculare severe și, ocazional, care au condus la incapacitate de muncă (vezi pct. 4.8).

### Osteonecroza de maxilar (ONM)

Osteonecroza de maxilar a fost raportată după punerea pe piață la pacienții cărora li s-a administrat Aclasta (acid zoledronic) pentru tratarea osteoporozei (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu leziuni deschise, nevindecate, ale țesuturilor moi de la nivelul cavității bucale, inițierea tratamentului sau introducerea unui nou tratament trebuie amânate. Se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice de prevenție și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu Aclasta la pacienții cu factori concomitenți de risc.

Trebuie avute în vedere următoarele când se evaluează riscul unui pacient de a dezvolta ONM:

- Potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai mare în cazul substanțelor active extrem de potente), calea de administrare (risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza cumulată a terapiei pentru resorbția osoasă.
- Neoplazii, condiții de comorbiditate (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecție), fumat.
- Tratamente concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei, radioterapie la nivelul capului și gâtului.
- Igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proteze fixate necorespunzător, antecedente de boală dentară, proceduri stomatologice invazive, de exemplu, extracții dentare.

Toți pacienții trebuie încurajați să aibă o bună igienă orală, să efectueze examinări stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome la nivelul cavității bucale, cum sunt mobilitate dentară, durere sau inflamație, ulceratii care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu acid zoledronic. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate cu precauție și evitate în perioada proximală tratamentului cu acid zoledronic.

Schema de tratament pentru pacienții care dezvoltă ONM trebuie stabilită prin strânsa colaborare a medicului curant, medicului dentist sau specialistului în chirurgie orală cu experiență în ONM. Trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu acid zoledronic, până când boala se rezolvă și factorii care contribuie la aceasta sunt atenuați, unde este posibil.

### Osteonecroza canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

## Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

## Generalități

Incidența simptomelor ulterioare administrării dozei, care au apărut în primele trei zile după administrarea Aclasta, poate fi redusă prin administrarea de paracetamol sau ibuprofen la scurt timp după administrarea Aclasta.

Pentru indicații în oncologie sunt disponibile alte medicamente care conțin acid zoledronic ca substanță activă. Pacienții tratați cu Aclasta nu trebuie să utilizeze concomitent astfel de medicamente sau orice alți bifosfonați, deoarece efectele combinate ale acestora nu sunt cunoscute.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon de 100 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente. Acidul zoledronic nu este metabolizat sistemic și nu afectează, *in vitro*, enzimele citocromului P 450 uman (vezi pct. 5.2). Acidul zoledronic nu este legat în proporție mare de proteinele plasmatică (legare de aproximativ 43-55%), astfel încât este puțin probabil să apară interacțiuni datorită deplasării medicamentelor care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică.

Acidul zoledronic este eliminat prin excreție renală. Se recomandă prudență la administrarea acidului zoledronic în asociere cu medicamente care pot influența semnificativ funcția renală (de exemplu aminoglicozide sau diuretice care pot determina deshidratare) (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență renală poate crește expunerea sistemică la medicamente administrate concomitent și care sunt excretate în principal pe cale renală.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă

Aclasta nu este recomandat femeilor aflate la vârsta fertilă.

### Sarcina

Aclasta este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu există date adecvate privind utilizarea acidului zoledronic la femeile gravide. Studiile la animale cu acid zoledronic au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv malformații congenitale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

### Alăptarea

Aclasta este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Nu se știe dacă acidul zoledronic se excretă în laptele matern la om.

### Fertilitatea

Acidul zoledronic a fost evaluat la șobolani pentru posibile reacții adverse asupra potențialului fertil la genitori și prima generație filială F1. Evaluarea a avut ca rezultat efecte farmacologice intense, considerate a fi în relație cu inhibarea de către medicament a mobilizării calciului de la nivel osos, determinând hipocalcemie peripartum, un efect de clasă al bisfosfonaților, distocie și încheierea prematură a studiului. Astfel, aceste rezultate au împiedicat stabilirea unui efect definitiv al Aclasta asupra fertilității la om.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Reacțiile adverse, cum sunt amețelile, pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Procentele totale de pacienți care au prezentat reacții adverse au fost 44,7%, 16,7% și 10,2% după prima, a doua, respectiv, a treia perfuzie. Incidența individuală a reacțiilor adverse după prima perfuzie a fost: febră (17,1%), mialgie (7,8%), boală asemănătoare gripei (6,7%), artralgie (4,8%) și cefalee (5,1%). Incidența acestor reacții adverse a scăzut marcat în cazul administrărilor ulterioare, anuale, de Aclasta. Majoritatea acestor reacții adverse apar în primele trei zile după administrarea Aclasta. Majoritatea acestor reacții adverse au fost ușoare până la moderate și au dispărut în trei zile de la instalarea lor. Procentele de pacienți care au prezentat reacții adverse au fost mai mici într-un studiu de dimensiuni mai reduse (19,5%, 10,4%, 10,7% după prima, a doua, respectiv, a treia perfuzie), atunci când s-au aplicat măsuri profilactice împotriva reacțiilor adverse.

## Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament prezentate în Tabelul 1 sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, organe și sisteme. Frecvențele sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1**

<b><i>Infecții și infestări</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Gripă, nazofaringită
<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Anemie
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar</i></b>	<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Reacții de hipersensibilitate incluzând cazuri rare de bronhospasm, urticarie și edem angioneurotic, și cazuri foarte rare de șoc/reacție anafilactică
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i> <i>Rare</i>	Hipocalcemie* Apetit alimentar redus Hipofosfatemie
<b><i>Tulburări psihice</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Insomnie
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Cefalee, amețală Letargie, parestezie, somnolență, tremor, sincopă, disgeuzie
<b><i>Tulburări oculare</i></b>	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i> <i>Rare</i> <i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Hiperemie oculară Conjunctivită, dureri oculare Uveită, episclerită, irită Sclerită și paroftalmie
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Vertij
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Fibrilație atrială Palpitații
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i> <i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Hipertensiune arterială, hiperemie facială Hipotensiune arterială (unii pacienți au prezentat factori de risc preexistenți)
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Tuse, dispnee
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Greață, vărsături, diaree Dispepsie, dureri în etajul abdominal superior, dureri abdominale, boală de reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, esofagită, dureri dentare, gastrită <sup>#</sup>
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză, prurit, eritem



<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>	<i>Frecvente</i>	Mialgie, artralgie, dureri osoase, dureri dorsale, dureri ale extremităților
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Durere nucală, rigiditate musculo-scheletică, tumefierea articulațiilor, spasme musculare, durere musculo-scheletică, rigiditate articulară, artrită, slăbiciune musculară
	<i>Rare</i>	Fracturi subtrohanterice și fracturi de diafiză femurală atipice† (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților).
	<i>Foarte rare</i>	Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)
	<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Osteonecroza maxilarului (vezi pct. 4.4 și 4.8. Efecte de clasă)
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Creșterea creatininemiei, polakiurie, proteinurie
	<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Insuficiență renală. S-au raportat cazuri rare de insuficiență renală care necesită dializă și cazuri rare de insuficiență renală cu evoluție letală la pacienții cu disfuncție renală preexistentă sau alți factori de risc, precum vârstă înaintată, medicație nefrotoxică administrată concomitent, terapie concomitentă cu diuretice sau deshidratare în perioada post-perfuzare (vezi pct. 4.4 și 4.8. Efecte de clasă)
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>	<i>Foarte frecvente</i>	Febră
	<i>Frecvente</i>	Boală asemănătoare gripei, frisoane, oboseală, astenie, durere, stare generală de rău, reacție la locul perfuzării
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Edem periferic, sete, reacție de fază acută, durere toracică non-cardiacă
	<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Deshidratare secundară simptomelor post-dozare, cum ar fi febră, vărsături sau diaree
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>	<i>Frecvente</i>	Creșterea valorii proteinei C reactive
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Concentrație redusă de calciu din sânge

# Observate la pacienții cărora li se administrează concomitent corticosteroizi.

\* Frecvente numai în boala Paget.

\*\* Bazate pe raportări după punerea pe piață. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

† Identificate în timpul experienței de după punerea pe piață.

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Fibrilații atriale

În studiul clinic HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (vezi pct. 5.1) incidența totală a fibrilației atriale a fost de 2,5% (96 din 3862) la pacienții cărora li s-a administrat Aclasta și de 1,9% (75 din 3852) la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Procentul evenimentelor adverse grave de fibrilație atrială a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Aclasta (1,3%) (51 din 3862), comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (0,6%) (22 din 3852). Nu se cunoaște mecanismul responsabil de creșterea incidenței fibrilației atriale. În studiile cu privire la indicația de osteoporoză (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) incidențele cumulate ale fibrilației atriale au fost comparabile între grupul de tratament cu Aclasta (2,6%) și grupul la care s-a administrat placebo (2,1%). Pentru evenimentele adverse grave de fibrilație atrială, incidențele cumulate au fost de 1,3% pentru grupul de tratament cu Aclasta și de 0,8% pentru grupul la care s-a administrat placebo.

### Efecte de clasă

#### Insuficiență renală

Acidul zoledronic a fost asociat cu apariția insuficienței renale manifestată prin deteriorarea funcției renale (respectiv, valoare crescută a creatininemiei) și în cazuri rare prin insuficiență renală acută. Apariția insuficienței renale a fost observată în urma administrării de acid zoledronic, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă sau cu factori de risc suplimentari (de exemplu vârstă înaintată, pacienți cu cancer supuși chimioterapiei, medicamente nefrotoxice administrate concomitent, terapie concomitentă cu diuretice, deshidratare severă), la majoritatea dintre aceștia fiind administrată o doză de 4 mg la intervale de 3-4 săptămâni, dar a fost observată la pacienți și după o singură administrare.

În studii clinice în osteoporoză, modificarea clearance-ului creatininei (măsurat anual înainte de administrare) și incidența insuficienței și disfuncției renale au fost comparabile pentru grupurile de tratament cu Aclasta și placebo în decurs de trei ani. A existat o creștere temporară a creatininemiei observată în decurs de 10 zile la 1,8% dintre pacienții tratați cu Aclasta, comparativ cu 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

#### Hipocalcemie

În studii clinice în osteoporoză, aproximativ 0,2% dintre pacienți au prezentat scăderi notabile ale concentrațiilor serice ale calciului (mai puțin de 1,87 mmol/l) în urma administrării Aclasta. Nu au fost observate cazuri simptomatice de hipocalcemie.

În studiile bolii Paget, s-a observat hipocalcemie simptomatică la aproximativ 1% dintre pacienți, aceasta dispărând ulterior la toți acești pacienți.

Pe baza determinărilor de laborator, s-au observat concentrații ale calciului sub limita valorii normale (mai puțin de 2,10 mmol/l), asimptomatice, temporare, la 2,3% dintre pacienții tratați cu Aclasta din cadrul unui studiu clinic mare, în comparație cu 21% dintre pacienții tratați cu Aclasta din cadrul studiilor bolii Paget. Frecvența apariției hipocalcemiei a fost mult mai mică după perfuziile ulterioare.

Tuturor pacienților li s-au administrat suplimente adecvate de vitamina D și calciu, în studiul osteoporozei post-menopauză, în studiul prevenirii fracturilor clinice după fractura de șold, cât și în studiile bolii Paget (vezi și pct. 4.2). În studiul prevenirii fracturilor clinice în urma unei fracturi de șold recente, concentrațiile vitaminei D nu au fost determinate în mod obișnuit, dar la majoritatea pacienților s-a administrat o doză de încărcare de vitamina D înainte de administrarea Aclasta (vezi pct. 4.2).

#### Reacții locale

Într-un studiu clinic mare, după administrarea de acid zoledronic, s-au raportat reacții locale la locul de perfuzare, cum sunt eritem, umflături și/sau durere (0,7%).

### *Osteonecroză de maxilar*

Cazuri de osteonecroză de maxilar au fost raportate în special la pacienții cu neoplasm tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, inclusiv acid zoledronic (vezi pct. 4.4). Într-un studiu clinic mare, la 7736 pacienți, osteonecroza de maxilar a fost raportată la un singur pacient tratat cu Aclasta și la un singur pacient cărui i s-a administrat placebo. Au fost raportate cazuri de ONM asociate cu administrarea Aclasta după punerea pe piață.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Experiența clinică privind supradozajul acut este limitată. Pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate trebuie supravegheați cu atenție. În eventualitatea unui supradozaj care determină o hipocalcemie semnificativă clinic, corectarea acesteia poate fi realizată prin administrare de suplimente orale de calciu și/sau gluconat de calciu în perfuzie intravenoasă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosonați, codul ATC: M05BA08

#### Mecanism de acțiune

Acidul zoledronic aparține clasei bifosonaților care conțin azot și are acțiune predominantă asupra osului. El este un inhibitor al resorbției osoase osteoclastice.

#### Efecte farmacodinamice

Acțiunea selectivă a bifosonaților asupra oaselor se bazează pe afinitatea lor mare pentru osul mineralizat.

Principala țintă moleculară a acidului zoledronic din osteoclast este enzima farnesil-pirofosfat sintetaza. Durata lungă de acțiune a acidului zoledronic este atribuibilă afinității sale mari de legare pentru situs-ul activ al farnesil-pirofosfat (FPP) sintetazei și afinității sale puternice de legare de mineralele osoase.

Tratamentul cu Aclasta a redus rapid rata turnover-ului osos de la valorile post-menopauzale crescute, cu valoarea minimă pentru marker-ii de resorbție observată la 7 zile și pentru marker-ii de formare la 12 săptămâni. Ulterior, marker-ii osoși s-au stabilizat în intervalul pre-menopauzal. Nu a existat o reducere progresivă a marker-ilor turnover-ului osos în cazul administrării repetate anual.

## Eficacitatea clinică în tratamentul osteoporozei post-menopauză (PFT)

Eficacitatea și siguranța Aclasta 5 mg o dată pe an timp de 3 ani consecutiv au fost demonstrate la femeile aflate în post-menopauză (7736 femei cu vârste cuprinse între 65 și 89 ani), care prezentau: fie densitate minerală osoasă a colului femural (DMO) cu un scor  $T \leq -1,5$  și cel puțin două fracturi vertebrale existente ușoare sau una moderată; fie DMO a colului femural cu un scor  $T \leq -2,5$  cu sau fără semne ale unei (unor) fracturi vertebrale existente. 85% dintre paciente au fost netratate anterior cu bifosfonați. Femeile care au fost evaluate pentru a se stabili incidența fracturilor vertebrale nu au primit un tratament concomitent pentru osteoporoză, ce a fost permis pentru femeile care au participat la evaluările fracturilor de șold și ale tuturor fracturilor clinice. Tratamentul concomitent pentru osteoporoză a inclus: calcitonină, raloxifen, tamoxifen, terapie de substituție hormonală, tibolonă; dar a exclus alți bifosfonați. La toate femeile s-au administrat 1000 până la 1500 mg calciu elementar și 400 până la 1200 UI vitamina D, ca suplimente, zilnic.

### Efectul asupra fracturilor vertebrale morfometrice

Aclasta a scăzut semnificativ incidența uneia sau mai multor fracturi vertebrale noi în decurs de trei ani și după numai un an (vezi Tabelul 2).

**Tabelul 2 Rezumatul parametrilor de eficacitate asupra fracturilor vertebrale după 12, 24 și 36 luni**

Rezultat	Aclasta (%)	Placebo (%)	Reducere absolută a incidenței fracturilor % (Î)	Reducere relativă a incidenței fracturilor % (Î)
Cel puțin o fractură vertebrală nouă (0-1 an)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Cel puțin o fractură vertebrală nouă (0-2 ani)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Cel puțin o fractură vertebrală nouă (0-3 ani)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

Pacienții cu vârste de 75 ani și mai mari au prezentat o reducere de 60% a riscului de apariție a fracturilor vertebrale, față de pacienții tratați cu placebo (p<0,0001).

### Efectul asupra fracturilor de șold

Aclasta a demonstrat un efect constant în decurs de 3 ani, care a determinat reducerea cu 41% a riscului de apariție a fracturilor de șold (95% Î, 17% până la 58%). Rata de producere a fracturilor de șold a fost de 1,44% pentru pacienții tratați cu Aclasta, față de 2,49% pentru pacienții tratați cu placebo. Reducerea riscului a fost de 51% la pacienții netratați cu bifosfonați și de 42% la pacienții cărora li s-a permis să utilizeze tratamentul concomitent pentru osteoporoză.

### Efectul asupra tuturor fracturilor clinice

Toate fracturile clinice au fost verificate pe baza dovezilor radiografice și/sau clinice. Un rezumat al rezultatelor este prezentat în Tabelul 3.

**Tabelul 3 Comparații între tratamente ale incidenței variabilelor principalelor fracturi clinice în decurs de 3 ani**

Rezultat	Aclasta (N=3875) frecvență de producere a evenimentului (%)	Placebo (N=3861) frecvență de producere a evenimentului (%)	Reducere absolută a frecvenței de producere a fracturilor % (Î)	Reducerea relativă a riscului de incidență a fracturilor % (ÎÎ)
Orice fractură clinică (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Fractură vertebrală clinică (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Fractură nevertebrală (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*

\*Valoare p <0,001, \*\*valoare p <0,0001  
(1) Excluzând fracturile degetelor de la mâini și de la picioare și cele faciale  
(2) Incluzând fracturile vertebrale toracice clinice și lombare clinice

### Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

Aclasta a crescut semnificativ valoarea DMO în zona lombară a coloanei vertebrale, în regiunea șoldului și a radiusului distal, în comparație cu administrarea placebo, la toate momentele de determinare (după 6, 12, 24 și 36 luni). Tratamentul cu Aclasta a condus la o creștere cu 6,7% a DMO în zona lombară a coloanei vertebrale, cu 6,0% la nivelul șoldului total, cu 5,1% la nivelul colului femural și cu 3,2% la nivelul radiusului distal în decurs de 3 ani, în comparație cu placebo.

### Histologie osoasă

Au fost obținute biopsii osoase din creasta iliacă la 1 an după cea de-a treia doză anuală, de la 152 pacienți în post-menopauză cu osteoporoză cărora li s-a administrat Aclasta (N=82) sau placebo (N=70). Analiza histomorfometrică a indicat o reducere de 63% a turnover-ului osos. La pacienții tratați cu Aclasta, nu s-au detectat osteomalacie, fibroză a măduvei osoase sau formare de defecte osoase. Marker-ul de tetraciclină a fost detectabil la toate cele 82 biopsii obținute de la pacienții tratați cu Aclasta, cu excepția uneia. Analiza tomografică microcomputerizată (μCT) a demonstrat un volum osos trabecular crescut și menținerea arhitecturii osoase trabeculare la pacienții tratați cu Aclasta, în comparație cu placebo.

### Marker-ii turnover-ului osos

Fosfataza alcalină specific ososă (FASO), propeptida serică N-terminală a colagenului de tip I (P1NP) și beta-C-telopeptidele serice (b-CTX) au fost evaluate în subșeri de 517 până la 1246 pacienți la intervale periodice pe durata întregului studiu. Tratamentul cu o doză anuală de 5 mg Aclasta a redus semnificativ FASO cu 30% față de valoarea inițială, după 12 luni, care a fost menținută la 28% sub valoarea inițială, după 36 luni. Valoarea P1NP a fost redusă semnificativ cu 61% sub valoarea inițială, după 12 luni și a fost menținută la 52% sub valoarea inițială, după 36 luni. Valoarea B-CTX a fost redusă semnificativ cu 61% sub valoarea inițială, după 12 luni și a fost menținută la 55% sub valoarea inițială, după 36 luni. În toată această perioadă, marker-ii turnover-ului osos s-au încadrat în intervalul preclimacteric la sfârșitul fiecărui an. Administrarea repetată nu a condus la o reducere suplimentară a marker-ilor turnover-ului osos.

### Efectul asupra înălțimii

În cadrul studiului de trei ani al osteoporozei, înălțimea în poziție verticală a fost măsurată anual cu ajutorul unui antropometru. Grupul tratat cu Aclasta a prezentat o scădere în înălțime mai mică cu aproximativ 2,5 mm, în comparație cu placebo (Î 95%: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

### Zile de incapacitate

Aclasta a redus semnificativ numărul mediu de zile de activitate limitată și numărul de zile de repaus la pat din cauza durerilor dorsale, cu 17,9 zile, respectiv, 11,3 zile, în comparație cu placebo și a redus semnificativ numărul mediu de zile de activitate limitată și numărul de zile de repaus la pat din cauza fracturilor, cu 2,9 zile, respectiv, 0,5 zile, în comparație cu placebo (pentru toate  $p < 0,01$ ).

### Eficacitatea clinică în tratamentul osteoporozei la pacienți cu risc crescut de fracturi după o fractură de șold recentă (RFT)

S-a evaluat incidența fracturilor clinice, incluzând fracturile vertebrale, non-vertebrale și de șold, la 2127 bărbați și femei cu vârste cuprinse între 50-95 ani (media de vârstă fiind 74,5 ani) cu fractură de șold recentă (în decurs de 90 zile) determinată de un traumatism minor, care au fost urmăriți pe o perioadă medie de 2 ani de administrare a tratamentului studiat (Aclasta). Aproximativ 42% dintre pacienți au avut un scor T al DMO a colului femural sub -2,5 și aproximativ 45% dintre pacienți au avut un scor T al DMO a colului femural peste -2,5. S-a administrat Aclasta o dată pe an, până când cel puțin 211 pacienți din populația de studiu a avut fracturi clinice confirmate. Concentrațiile vitaminei D nu au fost determinate în mod obișnuit dar majorității pacienților i s-a administrat o doză de încărcare de vitamina D (50000 până la 125000 UI pe cale orală sau intramusculară) cu 2 săptămâni înainte de perfuzie. Tuturor participanților la studiu li s-au administrat doze zilnice suplimentare de 1000 până la 1500 mg calciu elementar plus 800 până la 1200 UI vitamină D. Unui procent de nouăzeci și cinci la sută dintre pacienți i s-a administrat perfuzia la două sau mai multe săptămâni de la remedierea fracturii de șold iar mediana duratei până la administrarea perfuziei a fost de aproximativ șase săptămâni de la remedierea fracturii de șold. Principala variabilă de eficacitate a fost incidența fracturilor clinice pe durata studiului.

### Efectul asupra tuturor fracturilor clinice

Incidențele variabilelor principalelor fracturi clinice sunt prezentate în Tabelul 4.

**Tabelul 4 Comparații între tratamente ale incidenței variabilelor principalelor fracturi clinice**

Rezultat	Aclasta (N=1065) frecvență de producere a evenimentului (%)	Placebo (N=1062) frecvență de producere a evenimentului (%)	Reducere absolută a frecvenței de producere a fracturilor % (Î)	Reducerea relativă a riscului de incidență a fracturilor % (ÎÎ)
Orice fractură clinică (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Fractură vertebrală clinică (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)**
Fractură nevertebrală (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

\*Valoare  $p < 0,05$ , \*\*valoare  $p < 0,01$   
(1) Excluzând fracturile degetelor de la mâini și de la picioare și cele faciale  
(2) Incluzând fracturile vertebrale toracice clinice și lombare clinice

Studiul nu a fost conceput pentru a măsura diferențe semnificative în ceea ce privește fractura de șold, dar s-a observat o tendință de reducere a apariției de noi fracturi de șold.

Mortalitatea de orice cauză a fost de 10% (101 pacienți) în cadrul grupului de tratament cu Aclasta comparativ cu 13% (141 pacienți) în cadrul grupului placebo. Aceasta corespunde unei scăderi cu 28% a riscului mortalității de orice cauză ( $p = 0,01$ ).

Incidența cazurilor de întârziere a vindecării fracturii de șold a fost comparabilă între grupul de tratament cu Aclasta (34 [3,2%]) și grupul placebo (29 [2,7%]).

### Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

În studiul HORIZON-RFT tratamentul cu Aclasta a crescut semnificativ DMO la nivelul întregului șold și colului femural față de tratamentul cu placebo la toate momentele de determinare. Tratamentul cu Aclasta a determinat o creștere a DMO cu 5,4% la nivelul întregului șold și cu 4,3% la nivelul colului femural pe durata a 24 luni comparativ cu placebo.

### Eficacitatea clinică la bărbați

În studiul HORIZON-RFT 508 bărbați au fost randomizați în studiu și unui număr de 185 pacienți li s-a determinat DMO la 24 luni. La 24 luni s-a observat o creștere similară semnificativă cu 3,6% a DMO a întregului șold la pacienții tratați cu Aclasta comparativ cu efectele observate la femeile aflate în post-menopauză, în studiul HORIZON-PFT. Studiul nu a fost ponderat pentru a arăta o reducere a fracturilor clinice la bărbați; incidența fracturilor clinice a fost de 7,5% la bărbații tratați cu Aclasta față de 8,7% pentru grupul placebo.

Într-un alt studiu efectuat la bărbați (studiul CZOL446M2308) perfuzia anuală cu Aclasta nu a prezentat rezultate inferioare față de administrarea săptămânală de alendronat, în ceea ce privește modificarea procentuală a DMO a coloanei vertebrale lombare după 24 luni față de valoarea inițială.

### Eficacitatea clinică în osteoporoza asociată terapiei cronice, sistemice, cu glucocorticoizi

Eficacitatea și siguranța Aclasta în tratamentul și prevenirea osteoporozei asociate terapiei sistemice pe termen lung cu glucocorticoizi au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, stratificat, controlat activ, la 833 bărbați și femei cu vârste cuprinse între 18 și 85 ani (vârsta medie pentru bărbați 56,4 ani; pentru femei, 53,5 ani) tratați cu > 7,5 mg pe zi prednison oral (sau echivalent). Pacienții au fost clasificați în funcție de durata utilizării de glucocorticoizi anterior randomizării ( $\leq 3$  luni față de  $> 3$  luni). Durata studiului a fost de un an. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie Aclasta 5 mg în perfuzie unică, fie risedronat oral 5 mg zilnic timp de un an. Toți participanții au fost tratați cu 1000 mg calciu elementar plus 400 până la 1000 UI supliment de vitamina D pe zi. Eficacitatea a fost demonstrată dacă s-a evidențiat non-inferioritate față de risedronat secvențial în raport cu modificarea procentuală a DMO a coloanei vertebrale lombare după 12 luni față de valoarea inițială la subgrupurile de tratament, respectiv, de prevenție. Majoritatea pacienților au continuat să ia glucocorticoizi pe durata de un an a studiului.

### Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

Creșterile DMO au fost semnificativ mai mari în grupul tratat cu Aclasta, la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale și a colului femural după 12 luni în comparație cu risedronat ( $p$  total  $< 0,03$ ). La subgrupul de pacienți tratați cu glucocorticoizi mai mult de 3 luni anterior randomizării, Aclasta a crescut DMO a coloanei vertebrale lombare cu 4,06% față de 2,71% în cazul risedronatului (diferență medie: 1,36% ;  $p < 0,001$ ). La subgrupul de pacienți tratați cu glucocorticoizi timp de 3 luni sau mai puțin anterior randomizării, Aclasta a crescut DMO a coloanei vertebrale lombare cu 2,60% față de 0,64% în cazul risedronatului (diferență medie: 1,96% ;  $p < 0,001$ ). Studiul nu a fost ponderat pentru a arăta o reducere a fracturilor clinice comparativ cu risedronat. Incidența fracturilor a fost de 8 pentru pacienții tratați cu Aclasta față de 7 pentru pacienții tratați cu risedronat ( $p = 0,8055$ ).

### Eficacitatea clinică în tratamentul bolii Paget osoase

Aclasta a fost studiat la pacienții de sex masculin și feminin, cu vârsta peste 30 de ani, care au prezentat inițial forma ușoară sau moderată a bolii Paget osoase (la intrarea în studiu, mediana concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline a fost de 2,6-3,0 ori mai mare decât valoarea superioară a intervalului de referință normal, specific vârstei), confirmată radiografic.

Eficacitatea unei perfuzii cu 5 mg acid zoledronic comparativ cu doze zilnice de 30 mg risedronat, administrate timp de 2 luni, a fost demonstrată în două studii comparative cu durata de 6 luni. După 6 luni, Aclasta a prezentat 96% (169/176) și 89% (156/176) procente de răspuns și normalizare a fosfatazei alcaline plasmatică (FAP), comparativ cu 74% (127/171) și 58% (99/171) pentru risedronat (pentru toate,  $p < 0,001$ ).

În cazul rezultatelor cumulate pentru 6 luni, s-a observat o scădere similară pentru Aclasta și risedronat a severității durerii și scorurilor interferenței durerii, comparativ cu valoarea inițială.

Pacienții care au fost clasificați ca responsivi la sfârșitul celor 6 luni ale studiului principal au fost eligibili pentru o perioadă extinsă de urmărire. După o perioadă medie de urmărire de 3,8 ani de la administrare, din cei 153 pacienți tratați cu Aclasta și 115 pacienți tratați cu risedronat, care au intrat în studiul de observare extins, proporția de pacienți care au încheiat Perioada extinsă de urmărire din cauza necesității repetării tratamentului (judecată clinică) a fost mai mare pentru risedronat (48 pacienți sau 41,7%) comparativ cu acidul zoledronic (11 pacienți sau 7,2%). Perioada medie de încheiere a Perioadei extinse de urmărire din cauza necesității repetării tratamentului pentru boala Paget de la administrarea inițială a fost mai mare pentru acidul zoledronic (7,7 ani) decât pentru risedronat (5,1 ani).

Șase pacienți care au prezentat răspuns terapeutic la 6 luni după tratamentul cu Aclasta și ulterior au prezentat recurența bolii în timpul perioadei extinse de urmărire, au repetat tratamentul cu Aclasta după o perioadă medie de timp de 6,5 ani de la tratamentul inițial până la repetarea tratamentului. Cinci din 6 pacienți au prezentat FAP în intervalul normal în luna 6 (Ultima observație reportată, UOR).

După 6 luni de la tratamentul cu 5 mg acid zoledronic s-a evaluat histologia osoasă la 7 pacienți cu boala Paget. Rezultatele biopsiei osoase au demonstrat o calitate osoasă normală, fără urme de deteriorare datorată remodelării și defecte de mineralizare. Aceste rezultate au fost în concordanță cu marker-ul biochimic care dovedește normalizarea turnover-ului osos.

### Copii și adolescenți

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani, tratați cu glucocorticoizi, care au prezentat densitate minerală osoasă scăzută (scor Z DMO la nivelul coloanei lombare de -0,5 sau mai puțin) și o fractură cauzată de impact redus/fragilitate. Pacienții randomizați în acest studiu (populație cu intenție de tratare/ITT) au inclus pacienți cu câteva subtipuri de afecțiuni reumatice, boală intestinală inflamatorie sau distrofie musculară Duchenne. S-a planificat ca studiul să includă 92 pacienți, cu toate acestea, numai 34 pacienți au fost înrolați și randomizați pentru a li se administra fie o perfuzie intravenoasă cu acid zoledronic de 0,05 mg/kg (max. 5 mg) de două ori pe an, fie placebo timp de un an. Toți pacienții au trebuit să administreze terapie de susținere cu vitamina D și calciu.

Perfuzia cu acid zoledronic a determinat o creștere a diferenței medii celor mai mici pătrate (LS) a scorului Z DMO la nivelul coloanei lombare de 0,41 în luna 12 față de valoarea inițială comparativ cu placebo (Î 95%: 0,02, 0,81; 18, respectiv 16 pacienți). Nu a fost evident niciun efect asupra scorului Z DMO la nivelul coloanei lombare după 6 luni de tratament. În luna 12, a fost observată o scădere semnificativă din punct de vedere statistic ( $p < 0,05$ ) a valorilor a trei markeri de turnover osos (PINP, BSAP, NTX) în grupul de tratament în care s-a administrat acidul zoledronic comparativ cu grupul în s-a administrat placebo. Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește conținutul total de minerale la nivel osos și al întregului organism între pacienții tratați cu acid zoledronic comparativ cu placebo la 6 sau 12 luni. Nu au existat dovezi clare care să stabilească o legătură între modificările DMO și prevenirea fracturilor la copiii în creștere.



Nu au fost observate fracturi noi la nivelul vertebrelor în grupul în care s-a administrat acid zoledronic comparativ cu două noi fracturi apărute în grupul în care s-a administrat placebo.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse după perfuzarea acidului zoledronic au fost artralgie (28%), febră (22%), vărsături (22%), cefalee (22%), greață (17%), mialgie (17%), durere (17%), diaree (11%) și hipocalcemie (11%).

Mai mulți pacienți au raportat evenimente adverse grave în grupul în care s-a administrat acid zoledronic decât în grupul în care s-a administrat placebo (5 [27,8%] pacienți față de 1 [6,3%] pacient).

Datele de siguranță pe termen lung la această categorie de pacienți nu pot fi stabilite pe baza acestui studiu.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Aclasta la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala Paget a oaselor, la femei aflate în post-menopauză cu osteoporoză cu un risc crescut de fracturi, la bărbați cu osteoporoză cu risc crescut de fracturi și prevenirea fracturilor clinice după fractura șoldului la bărbați și femei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Perfuziile cu durata de 5 și 15 minute a 2, 4, 8 și 16 mg acid zoledronic, în doză unică sau repetată, la 64 pacienți, au furnizat următoarele date farmacocinetice, care s-au dovedit a fi independente de doză.

### Distribuție

După inițierea perfuziei cu acid zoledronic, concentrațiile plasmatice ale substanței active cresc rapid, atingând concentrația plasmatică maximă la sfârșitul perioadei de perfuzare, urmată de o scădere rapidă până la < 10% din valoarea concentrației plasmatice maxime după 4 ore și < 1% din valoarea concentrației plasmatice maxime după 24 ore, cu o perioadă ulterioară prelungită de concentrații foarte mici, care nu depășesc 0,1% din valoarea concentrațiilor plasmatice maxime.

Acidul zoledronic administrat intravenos se elimină printr-un proces trifazic: o eliminare rapidă bifazică din circulația sistemică, cu timpi de înjumătățire  $t_{1/2\alpha}$  de 0,24 ore și  $t_{1/2\beta}$  de 1,87 ore, urmată de o fază de eliminare lungă, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare  $t_{1/2\gamma}$  de 146 ore. După administrarea de doze repetate, la intervale de 28 zile, nu s-a înregistrat o acumulare a substanței active în plasmă. Fazele inițiale de distribuție ( $\alpha$  și  $\beta$ , cu valorile  $t_{1/2}$  de mai sus) reprezintă probabil captarea rapidă în oase și excreția pe cale renală.

### Eliminare

Acidul zoledronic nu este metabolizat și se excretă nemodificat pe cale urinară. În timpul primelor 24 ore,  $39 \pm 16\%$  din doza administrată se regăsește în urină, în timp ce cantitatea rămasă este în principal legată la nivelul țesutului osos. Această captare în oase este comună tuturor bifosfonaților și se presupune că este o consecință a analogiei structurale cu pirofosfonații. Similar altor bifosfonați, timpul de retenție a acidului zoledronic în oase este foarte lung. De la nivelul țesutului osos, această cantitate este eliberată foarte lent înapoi în circulația sistemică și este eliminată pe cale urinară. Clearance-ul total corporal este de  $5,04 \pm 2,5$  l/h, independent de doză și nu este influențat de sex, vârstă, rasă sau greutate corporală. Variația inter și intraindividuală a clearance-ului plasmatic al acidului zoledronic a fost de 36%, respectiv de 34%. Creșterea duratei perfuziei de la 5 la 15 minute determină o scădere cu 30% a concentrației acidului zoledronic la sfârșitul perfuziei, dar nu are efect asupra ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp.

## Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile acidului zoledronic cu alte medicamente. Deoarece la om acidul zoledronic nu este metabolizat și s-a demonstrat că substanța nu prezintă sau are capacitate redusă ca inhibitor, care acționează direct și/sau ireversibil dependent de metabolism ale enzimelor citocromului P450, este puțin probabil ca acidul zoledronic să reducă clearance-ul metabolic al substanțelor metabolizate cu ajutorul sistemelor enzimaticale ale citocromului P450. Acidul zoledronic nu este legat în proporție mare de proteinele plasmatică (legare de aproximativ 43-55%), legarea de proteinele plasmatică fiind independentă de concentrație. De aceea, este puțin probabil să apară interacțiuni datorită deplasării medicamentelor care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică.

## Populații speciale (vezi pct. 4.2)

### Insuficiență renală

Clearance-ul renal al acidului zoledronic a fost corelat cu clearance-ului creatininei, clearance-ul renal reprezentând  $75 \pm 33\%$  din clearance-ul creatininei, cu o medie de  $84 \pm 29$  ml/min (între 22 și 143 ml/min) la 64 pacienți studiați. Creșterea mică a ASC(0-24ore), de la aproximativ 30% la 40% observată în cazul insuficienței renale ușoare până la moderate, comparativ cu un pacient cu funcție renală normală și lipsa acumulării medicamentului la administrarea de doze repetate, independent de starea funcției renale, sugerează că nu este necesară ajustarea dozelor de acid zoledronic în insuficiența renală ușoară (Clcr = 50-80 ml/min) și moderată până la un clearance al creatininei de 35 ml/min. Este contraindicată administrarea Aclasta la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 35 ml/min) datorită riscului crescut al apariției insuficienței renale la această grupă de pacienți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Toxicitate acută

Cea mai mare doză unică non-letală administrată intravenos a fost de 10 mg/kg la șoarece și 0,6 mg/kg la șobolan. La câini, în studiile cu doză unică perfuzabilă, doza de 1,0 mg/kg (de 6 ori expunerea terapeutică umană recomandată, pe baza ASC), administrată într-un interval mai mare de 15 minute, a fost bine tolerată, fără efecte renale.

### Toxicitate subcronică și cronică

În studii cu administrare în perfuzie intravenoasă, la șobolan s-a stabilit tolerabilitatea renală a acidului zoledronic în condițiile administrării a 0,6 mg/kg în perfuzii cu durata de 15 minute, la intervale de 3 zile, șase perfuzii în total (pentru o doză cumulată care corespunde la valori ale ASC de aproximativ 6 ori mai mari decât expunerea terapeutică la om), în timp ce la câine 5 perfuzii intravenoase cu durata de 15 minute a câte 0,25 mg/kg, administrate la intervale de 2-3 săptămâni (o doză cumulată care corespunde unei valori de 7 ori mai mari decât expunerea terapeutică la om), au fost bine tolerate. În studiile privind administrarea intravenoasă *in bolus*, dozele care au fost bine tolerate au scăzut odată cu creșterea duratei studiului: 0,2 și 0,02 mg/kg zilnic au fost bine tolerate la șobolan și câine timp de 4 săptămâni, respectiv numai 0,01 mg/kg și 0,005 mg/kg au fost bine tolerate la șobolan și câine timp de 52 săptămâni.

Administrarea repetată, pe termen lung, care a dus la expuneri cumulate ce au depășit expunerea maximă intenționată la om a produs efecte toxicologice în alte organe, inclusiv tractul gastro-intestinal, ficatul și la locul de administrare intravenoasă. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor rezultate. Cel mai frecvent efect observat în studiile cu doze repetate a fost creșterea țesutului spongios primar al metafizelor oaselor lungi la animalele în creștere, pentru aproape toate dozele, rezultat ce reflectă activitatea farmacologică anti-resorbțivă a substanței.

## Toxicitate asupra funcției de reproducere

Au fost efectuate studii privind teratogenitatea la două specii, la ambele prin administrare subcutanată. La șobolan s-a observat teratogenitate la doze  $\geq 0,2$  mg/kg și s-a manifestat prin malformații externe, viscerale și scheletice. La șobolan s-a observat distocie la cea mai mică doză testată (0,01 mg/kg). Nu s-au observat teratogenitate sau reacții embrionare/fetale la iepure, deși toxicitatea maternă a fost marcată la 0,1 mg/kg datorită scăderii calcemiei.

## Potențial mutagen și carcinogen

Acidul zoledronic nu a dovedit potențial mutagen în testele de mutagenitate efectuate, iar studiile de carcinogenitate nu au evidențiat potențial carcinogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Citrat de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie să intre în contact cu nicio soluție care conține calciu. Aclasta nu trebuie amestecat sau administrat intravenos cu nici un alt medicament.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon închis: 3 ani

După deschidere: 24 ore la 2°C - 8°C

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.  
Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din plastic transparent (polimer cicloolefinic) a 100 ml de soluție, închis cu un dop de cauciuc bromobutlic acoperit cu fluoro-polimer și un capac din aluminiu/polipropilenă cu componentă flip.

Aclasta este disponibil în cutii care conțin un flacon ca unitate de ambalaj sau în ambalaje colective formate din cinci ambalaje, fiecare conținând un flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pentru o singură administrare.

Dacă se păstrează la frigider, înainte de administrare, se așteaptă ca soluția să revină la temperatura camerei. În timpul preparării perfuziei trebuie utilizate tehnici aseptice.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 aprilie 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 ianuarie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să asigure că se actualizează programul educațional implementat pentru indicațiile autorizate de tratament al osteoporozei la femeile aflate în post-menopauză și la bărbații cu risc crescut de fracturi, inclusiv cazurile cu fractură recentă de șold, determinată de un traumatism minor, și tratamentul osteoporozei asociate cu terapia sistemică, pe termen lung, cu glucocorticoizi, la femeile aflate în post-menopauză și la bărbații care prezintă un risc crescut de fracturi. Materialul educațional conține următoarele:

- Informații pentru medic
- Pachet cu informații pentru pacient

Informațiile pentru medic trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Broșură cu următoarele mesaje cheie:
  - Necesitatea calculării clearance-ului creatininei pe baza masei corporale reale, utilizând formula Cockcroft-Gault, înainte de fiecare sesiune de tratament cu Aclasta
  - Contraindicație la pacienți cu clearance-ul creatininei < 35 ml/min
  - Contraindicație la femeile gravide și care alăptează, datorită potențialului teratogen
  - Necesitatea de a sigura o hidratare adecvată a pacientului, mai ales la pacienții cu o vârstă avansată și la pacienții cărora li se administrează tratament cu diuretice
  - Necesitatea de a perfuza Aclasta lent, în decurs de cel puțin 15 minute
  - Tratament cu administrare o dată pe an
  - Se recomandă asocierea administrării Aclasta cu aport adecvat de calciu și vitamina D
  - Necesitatea efectuării exercițiilor fizice adecvate, renunțarea la fumat și regim alimentar sănătos
- Pachet cu informații pentru pacient

Pachetul cu informații pentru pacient trebuie distribuit și conține următoarele elemente cheie:

- Contraindicație la pacienții cu probleme renale severe
- Contraindicație la femeile gravide și care alăptează
- Necesitatea administrării de suplimente adecvate de calciu și vitamina D, efectuării exercițiilor fizice adecvate, renunțarea la fumat și regim alimentar sănătos
- Principalele semne și simptome ale reacțiilor adverse grave
- Când trebuie solicitată îngrijire medicală din partea personalului medical

Suplimentar, următoarele documente trebuie incluse în ambalajul cu informații pentru pacient:

- Prospectul cu informații pentru utilizator
- Cardul pacientului privind osteonecroza de maxilar

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE (CU CHENAR ALBASTRU) PENTRU AMBALAJUL UNIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aclasta 5 mg soluție perfuzabilă  
acid zoledronic

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon a 100 ml soluție conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție perfuzabilă

1 flacon a 100 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru o singură administrare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După deschidere: 24 ore la 2°C - 8°C.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/308/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aclasta 5 mg soluție perfuzabilă  
acid zoledronic

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un flacon conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție perfuzabilă

100 ml

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru o singură administrare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După deschidere: 24 ore la 2°C - 8°C.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/308/001

Ambalaj unic

EU/1/05/308/002

Ambalaj multiplu

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR  
CUTIE PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aclasta 5 mg soluție perfuzabilă  
acid zoledronic

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon a 100 ml conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție perfuzabilă

Un flacon a 100 ml  
Componentă a unui ambalaj multiplu. A nu se comercializa separat

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru o singură administrare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După deschidere: 24 ore la 2°C - 8°C.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/308/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DE CARTON PENTRU AMBALAJELE MULTIPLE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aclasta 5 mg soluție perfuzabilă  
acid zoledronic

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon a 100 ml conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție perfuzabilă

Ambalaj multiplu: 5 flacoane a 100 ml soluție.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru o singură administrare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
După deschidere: 24 ore la 2°C - 8°C.



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/05/308/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Aclasta 5 mg soluție perfuzabilă acid zoledronic

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Aclasta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Aclasta
3. Cum vi se administrează Aclasta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aclasta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Aclasta și pentru ce se utilizează

Aclasta conține ca substanță activă acidul zoledronic. Acesta face parte dintr-un grup de medicamente denumite bifosfonați și este utilizat pentru tratarea femeilor aflate în post-menopauză, a bărbaților adulți cu osteoporoză sau a osteoporozei cauzate de tratamentul cu corticosteroizi utilizați pentru tratarea inflamației și a bolii Paget osoase la adulți.

#### Osteoporoza

Osteoporoza este o boală care implică subțierea și slăbirea oaselor și este frecventă la femeile aflate la menopauză, dar poate apărea și la bărbați. La menopauză, ovarele femeii nu mai produc hormonul feminin estrogen, care ajută la menținerea sănătății oaselor. După menopauză, se produce o pierdere a țesutului osos, oasele devin mai slabe și se rup mai ușor. Osteoporoza se poate produce, de asemenea, la bărbați și femei din cauza utilizării pe termen lung a steroizilor care pot afecta rezistența oaselor. Numeroși pacienți cu osteoporoză nu prezintă simptome, dar, cu toate acestea, sunt expuse riscului de rupere a oaselor, deoarece osteoporoza le-a slăbit oasele. Concentrațiile plasmatice scăzute ale hormonilor sexuali, mai ales estrogeni proveniți din androgeni, joacă, de asemenea, un rol în pierderea gradată a țesutului osos observată la bărbați. Atât la femei cât și la bărbați, Aclasta întărește oasele și prin urmare reduce probabilitatea de rupere a acestora. Aclasta este, de asemenea, utilizat la pacienții care și-au fracturat de curând șoldul ca urmare a unui traumatism minor, cum ar fi o căzătură, și, de aceea, prezintă risc pentru fracturi ulterioare ale oaselor.

#### Boala Paget osoasă

Este normal ca vechiul material osos să fie îndepărtat și înlocuit de către unul nou. Acest proces se numește remodelare. În cazul bolii Paget, remodelarea osoasă este prea rapidă și noul material osos se formează în mod dezorganizat, ceea ce îl face mai puțin rezistent decât cel normal. Dacă boala nu este tratată, oasele se deformează, se produc dureri și se pot rupe. Aclasta acționează prin aducerea la normal a procesului de remodelare, asigurând formarea de material osos normal, astfel refăcând duritatea osului.

## 2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Aclasta

Urmați cu atenție toate instrucțiunile pe care vi le dă medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Aclasta.

### Nu trebuie să vi se administreze Aclasta

- dacă sunteți alergic la acid zoledronic, la alți bifosfonați sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți hipocalcemie (aceasta înseamnă că valoarea calciului din sânge este prea mică).
- dacă aveți probleme renale severe.
- dacă sunteți gravidă.
- dacă alăptați.

### Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Aclasta, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă urmați un tratament cu orice medicament care conține acid zoledronic, adică are în compoziție aceeași substanță activă ca și Aclasta (acidul zoledronic este utilizat la pacienții adulți cu anumite tipuri de cancer pentru prevenirea complicațiilor osoase sau pentru reducerea cantității de calciu).
- dacă aveți sau ați avut probleme renale.
- dacă nu puteți lua suplimente zilnice de calciu.
- dacă vi s-au extirpat parțial sau total pe cale chirurgicală glandele paratiroide din regiunea gâtului.
- dacă vi s-au extirpat părți din intestin.

După punerea pe piață a fost raportată o reacție adversă numită osteonecroză de maxilar (ONM) (deteriorare a oaselor de la nivelul maxilarului și mandibulei) la pacienții cărora li s-a administrat Aclasta (acid zoledronic) pentru tratarea osteoporozei. ONM poate apărea și după oprirea tratamentului.

Este important să încercați să preveniți apariția ONM, deoarece aceasta este o boală dureroasă, care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul apariției osteonecrozei de maxilar, există câteva măsuri de precauție pe care trebuie să le luați.

Înainte de a vi se administra tratamentul cu Aclasta, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă

- aveți orice probleme la nivelul gurii sau dinților, cum ar fi igienă dentară necorespunzătoare, o boală a gingiilor sau aveți planificată extracția unui dinte;
- nu ați beneficiat de asistență stomatologică de rutină sau nu ați mai efectuat de mult timp o examinare stomatologică;
- sunteți fumător (deoarece aceasta ar putea crește riscul apariției problemelor dentare);
- ați fost tratat anterior cu un bifosfonat (utilizat pentru a trata sau preveni bolile osoase);
- luați medicamente numite corticosteroizi (sunt sunt prednisolon sau dexametazonă);
- aveți cancer.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să efectuați o examinare stomatologică înainte de a începe tratamentul cu Aclasta.

În timpul tratamentului cu Aclasta, trebuie să aveți o bună igienă orală (inclusiv periaj regulat) și examinări dentare de rutină. Dacă purtați proteză, trebuie să vă asigurați că aceasta este potrivită. Dacă faceți un tratament stomatologic sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală stomatologică (de exemplu, extracții de dinți), spuneți medicului dumneavoastră despre acest tratament stomatologic și spuneți medicului dumneavoastră dentist că sunteți tratați cu Aclasta. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau medicului dumneavoastră dentist dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau dinților, cum sunt un dinte care se clatină, durere sau umflare, ulcerări care nu se vindecă sau secreții, deoarece acestea pot fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

### **Analize ale sângelui pentru supraveghere**

Medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge pentru a verifica cum vă funcționează rinichii (concentrațiile de creatinină) înainte fiecărei doze de Aclasta. Este important să beți cel puțin 2 pahare cu lichide (de exemplu, apă) cu câteva ore înainte de a vi se administra Aclasta, conform recomandărilor profesionistului din domeniul sănătății.

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă administrarea Aclasta la persoanele cu vârste mai mici de 18 ani.

### **Aclasta împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este important ca medicul dumneavoastră să știe toate medicamentele pe care le luați, în special dacă luați medicamente cunoscute că sunt periculoase pentru rinichi (de exemplu antibiotice aminoglicozide) sau diuretice (medicamente pentru eliminarea excesului de apă din organism) care pot cauza deshidratare.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu trebuie să vi se administreze Aclasta dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă vă simțiți amețit în timpul administrării Aclasta, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

### **Aclasta conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon de 100 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum vi se administrează Aclasta**

Urmați cu atenție toate instrucțiunile pe care vi le dă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

### **Osteoporoza**

Doza uzuală este de 5 mg, administrată o dată pe an de medicul dumneavoastră sau de asistentă ca o singură perfuzie în venă. Perfuzia va dura cel puțin 15 minute.

În cazul în care v-ați fracturat recent șoldul, se recomandă ca Aclasta să fie administrat la două sau mai multe săptămâni de la operația care vi s-a efectuat pentru remedierea fracturii de șold.

Este important să luați suplimente de calciu și vitamina D (de exemplu, comprimate) conform recomandărilor medicului dumneavoastră.

În cazul osteoporozei, Aclasta acționează timp de un an. Medicul dumneavoastră vă va spune când să reveniți pentru administrarea dozei următoare.

## **Boala Paget**

Pentru tratamentul bolii Paget, Aclasta trebuie prescris numai de medici cu experiență în tratamentul bolii Paget osoase.

Doza uzuală este de 5 mg, administrată de medicul dumneavoastră sau de asistentă ca perfuzie inițială în venă. Perfuzia va dura cel puțin 15 minute. Este posibil ca efectul Aclasta să dureze mai mult de un an, iar medicul dumneavoastră vă va anunța când trebuie să reluați tratamentul.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă sfătuiască să luați suplimente de calciu și vitamina D (de exemplu, comprimate) timp de cel puțin zece zile după ce vi se administrează Aclasta. Este important să urmați cu atenție acest sfat pentru ca valoarea calciului din sângele dumneavoastră să nu devină prea mică în perioada ulterioară administrării perfuziei. Medicul dumneavoastră vă va informa care sunt simptomele asociate hipocalcemiei.

## **Aclasta împreună cu alimente și băuturi**

Aveți grijă să consumați suficiente lichide (cel puțin unul sau două pahare) înainte și după tratamentul cu Aclasta, conform recomandărilor medicului. Acest lucru va ajuta la prevenirea deshidratării. Puteți mânca normal în ziua în care vi se administrează Aclasta. Acest lucru este foarte important în cazul pacienților care iau diuretice (medicamente pentru eliminarea apei) și la vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste).

## **Dacă nu vi s-a administrat o doză de Aclasta**

Contactați medicul sau spitalul cât mai curând posibil pentru a stabili o altă programare.

## **Înainte de a înceta tratamentul cu Aclasta**

Dacă vă gândiți să încetați tratamentul cu Aclasta, vă rugăm să mergeți la următoarea programare și să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. Medicul vă va sfătui și va decide cât timp ar trebui să dureze tratamentul dumneavoastră cu Aclasta.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse asociate primei perfuzii sunt foarte frecvente (apărând la mai mult de 30% dintre pacienți), dar sunt mai puțin frecvente după perfuziile ulterioare. Majoritatea reacțiilor adverse, cum sunt febra și frisoanele, durerile musculare sau articulare și durerea de cap, apar în primele trei zile după administrarea Aclasta. Simptomele sunt de obicei ușoare până la moderate și dispar în decurs de trei zile. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda un analgezic ușor, cum sunt ibuprofenul sau paracetamolul, pentru a atenua aceste reacții adverse. Posibilitatea de manifestare a acestor reacții adverse scade la administrările următoare de Aclasta.

### **Unele reacții adverse pot fi grave**

#### Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

S-au observat bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială) la pacienții cărora li s-a administrat Aclasta pentru tratarea osteoporozei postmenopauzale. În prezent, este neclar dacă Aclasta cauzează aceste bătăi neregulate; cu toate acestea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați astfel de simptome după ce vi s-a administrat Aclasta.

#### Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Umflare, înroșire, durere și mâncărime la nivelul ochilor sau sensibilitate a ochilor la lumină.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Durere la nivelul gurii și/sau maxilarului, umflare sau ulcerații la nivelul gurii sau maxilarului care nu se vindecă, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau slăbire a unui dinte; acestea pot fi semne ale afectării osoase de la nivelul maxilarului (osteonecroză). Spuneți imediat medicul sau dentistului dumneavoastră dacă prezentați aceste simptome în timpul tratamentului cu Aclasta sau după oprirea tratamentului.

Pot apărea tulburări ale rinichilor (de exemplu, volum scăzut de urină). Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă un test al sângelui pentru a verifica cum vă funcționează rinichii înainte de fiecare doză de Aclasta. Este important să beți cel puțin 2 pahare cu lichide (de exemplu, apă) cu câteva ore înainte de a vi se administra Aclasta, conform recomandărilor profesionistului din domeniul sănătății.

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, trebuie să contactați imediat medicul.

**De asemenea, Aclasta poate cauza alte reacții adverse.**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Febră

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Dureri de cap, amețală, greață, vărsături, diaree, dureri la nivelul mușchilor, dureri la nivelul oaselor și/sau articulațiilor, dureri la nivelul spatelui, brațelor sau picioarelor, simptome asemănătoare gripei (de exemplu, oboseală, frisoane, dureri articulare și musculare), frisoane, senzație de oboseală și lipsă de interes, slăbiciune, durere, stare de rău, umflare și/sau durere la locul de perfuzare.

La pacienții cu boală Paget, au fost raportate simptome asociate valorii mici a calciului din sânge, cum sunt spasme musculare, sau amorțeală, sau o senzație de mâncărime în special în zona din jurul gurii.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Gripă, infecții ale căilor respiratorii superioare, număr scăzut de globule roșii, pierderea apetitului alimentar, insomnie, somnolență care poate include stare de vigilență și conștientizare redusă, senzație de mâncărime sau amorțeală, oboseală extremă, tremor, pierdere temporară a conștienței, infecție, iritație sau inflamare la nivelul ochilor însoțite de durere și roșeață, senzație de învârtire, tensiune arterială crescută, înroșirea feței, tuse, lipsă de aer, indigestie, dureri abdominale, constipație, uscarea gurii, arsuri în capul pieptului, erupții trecătoare pe piele, transpirație excesivă, mâncărimi, înroșirea pielii, dureri la nivelul gâtului, rigiditate a mușchilor, oaselor și/sau articulațiilor, umflarea articulațiilor, spasme musculare, dureri la nivelul umerilor, dureri la nivelul mușchilor toracici și a cutiei toracice, inflamarea articulațiilor, slăbiciune musculară, rezultate anormale ale testelor renale, urinare frecventă anormală, umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor, senzație de sete, durere dentare, tulburări de gust.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

Rar, pot apărea fracturi neobișnuite ale osului de la nivelul coapsei, mai ales la pacientele cărora li se administrează tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă prezentați durere, slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal deoarece acestea pot fi un prim semn al unei posibile fracturi la nivelul osului coapsei. Concentrații scăzute de fosfat din sânge.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții alergice severe, inclusiv amețeli și dificultate la respirație, umflare în principal a feței și gâtului, scădere a tensiunii arteriale, deshidratare secundară simptomelor post-dozare cum sunt febră, vărsături și diaree.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament

## **5. Cum se păstrează Aclasta**

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală știu cum se păstrează adecvat Aclasta.

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după “EXP”.
- Flaconul nedeschis nu necesită condiții speciale de păstrare.
- După deschiderea flaconului, produsul trebuie utilizat imediat pentru a evita contaminarea microbiană. În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la o temperatură de 2°C – 8°C. Așteptați ca soluția ținută la frigider să atingă temperatura camerei înainte de administrare.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Aclasta**

- Substanța activă este acidul zoledronic. Fiecare flacon a 100 ml soluție conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).  
Un ml soluție conține acid zoledronic 0,05 mg (sub formă de monohidrat).
- Celelalte componente sunt manitol, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Aclasta și conținutul ambalajului**

Aclasta este o soluție incoloră limpede. Medicamentul este ambalat în flacoane din plastic a 100 ml soluție perfuzabilă pentru utilizare imediată. Aclasta este disponibil în ambalaje conținând un flacon ca ambalaj unitar sau în ambalaje multiple conținând cinci ambalaje separate, fiecare cu câte un flacon. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania



Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
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**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **INFORMAȚII PENTRU PERSONALUL MEDICAL**

Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății (vezi pct. 3):

### **Cum se prepară și se administrează Aclasta**

- Aclasta 5 mg este o soluție perfuzabilă pentru utilizare imediată.

Pentru o singură administrare. Cantitatea de soluție neutilizată trebuie aruncată. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede, fără particule și incoloră. Aclasta nu trebuie amestecat sau administrat intravenos cu nici un alt medicament și trebuie administrată printr-o linie de perfuzie separată prevăzută cu supapă, cu o viteză de perfuzare constantă. Timpul de perfuzare nu trebuie să fie mai scurt de 15 minute. Aclasta nu trebuie să intre în contact cu nicio soluție care conține calciu. Dacă se păstrează la frigider, înainte de administrare, se așteaptă ca soluția să revină la temperatura camerei. În timpul preparării perfuziei trebuie utilizate tehnici aseptice. Perfuzia trebuie administrată conform practicilor medicale standard.

### **Cum se păstrează Aclasta**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP.
- Flaconul nedeschis nu necesită condiții speciale de păstrare.
- După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie să fie utilizat imediat pentru a evita contaminarea microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C. Înainte de administrare, se așteaptă ca soluția să revină la temperatura camerei.