**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Aclasta 5 mg infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá fľaša so 100 ml roztoku obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry a bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy
- u postmenopauzálnych žien
- u dospelých mužov

pri zvýšenom riziku zlomenín, vrátane tých s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy.

Liečba osteoporózy spojenej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi
- u postmenopauzálnych žien
- u dospelých mužov

u ktorých je zvýšené riziko zlomenín.

Liečba Pagetovej choroby kostí u dospelých.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní pred podaním Aclasty. Toto je zvlášť dôležité u starších osôb (≥ 65 rokov) a u pacientov, ktorí dostávajú diuretickú liečbu.

V súvislosti s podaním Aclasty sa odporúča dostatočný prívod vápnika a vitamínu D.

*Osteoporóza*
Odporúčaná dávka na liečbu postmenopauzálnej osteoporózy, osteoporózy u mužov a na liečbu osteoporózy spojenej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg Aclasty podávaná raz ročne.

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík Aclasty, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať infúziu Aclasty najmenej dva týždne po ošetrení zlomeniny krčka stehnovej kosti (pozri časť 5.1). U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať perorálne alebo intramuskulárne saturačnú dávku 50 000 až 125 000 IU vitamínu D pred prvou infúziou Aclasty.

*Pagetova choroba*
Na liečbu Pagetovej choroby Aclastu majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí. Odporúčaná dávka je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg Aclasty.
U pacientov s Pagetovou chorobou sa naliehavo odporúča zabezpečiť dostatočnú suplementáciu vápnika, zodpovedajúcu najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne, počas najmenej 10 dní po podaní Aclasty (pozri časť 4.4).

Opakovanie liečby Pagetovej choroby: Po iniciálnej liečbe Aclastou sa pri Pagetovej chorobe pozoruje u pacientov s odpoveďou na liečbu obdobie dlhšej remisie. Opakovanie liečby pozostáva z ďalšej intravenóznej infúzie 5 mg Aclasty s intervalom jedného roka alebo dlhším po iniciálnej liečbe u pacientov, u ktorých dôjde k relapsu. Dostupné sú obmedzené údaje o opakovaní liečby Pagetovej choroby kostí (pozri časť 5.1).

*Osobitné skupiny pacientov*
*Pacienti s poškodením funkcie obličiek*
Aclasta je kontraindikovaná u pacientov s klírensom kreatinínu < 35 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 35 ml/min.

*Pacienti s poškodením funkcie pečene*
Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

*Starší ľudia (≥ 65 rokov)*
Úprava dávky nie je potrebná, pretože biologická dostupnosť, distribúcia a eliminácia boli podobné u starších pacientov a u mladších osôb.

*Pediatrická populácia*
Aclasta sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov. K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí vo veku menej ako 5 rokov. V súčasnosti dostupné údaje u detí vo veku 5 až 17 rokov sú opísané v časti 5.1.

Spôsob podávania

Intravenózne podanie.
Aclasta sa podáva pomaly a konštantnou rýchlosťou cez infúznu súpravu s odvzdušnením. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Informácie o infúzii Aclasty, pozri časť 6.6.

Pacienti liečení Aclastou majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu na pripomenutie pre pacienta.

## 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na akékoľvek bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Pacienti s hypokalciémiou (pozri časť 4.4).

- Závažná porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu < 35 ml/min (pozri časť 4.4).

- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia obličiek

Použitie Aclasty u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 35 ml/min) je kontraindikované pre zvýšené riziko zlyhania obličiek u tejto skupiny.

Po podaní Aclasty sa pozorovalo poškodenie funkcie obličiek (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo inými rizikami vrátane pokročilého veku, súbežného podania nefrotoxických liekov, súbežnej diuretickej liečby (pozri časť 4.5) alebo dehydratácie, ku ktorej došlo po podaní Aclasty. Porucha funkcie obličiek sa pozorovala u pacientov po jednom podaní. Zlyhanie obličiek vyžadujúce dialýzu alebo končiace sa smrťou sa zriedka vyskytlo u pacientov so základným poškodením funkcie obličiek alebo s ktorýmkoľvek z rizikových faktorov opísaných vyššie.

Je potrebné vziať do úvahy nasledujúce bezpečnostné opatrenia, aby sa minimalizovalo riziko nežiaducich reakcií týkajúcich sa obličiek:

- Klírens kreatinínu sa má vypočítať na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca pred každou dávkou Aclasty.
- Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére môže byť väčšie u pacientov so základným poškodením funkcie obličiek.
- Monitorovanie kreatinínu v sére sa má zvážiť u rizikových pacientov.
- Aclasta sa má používať opatrne pri súbežnom použití s inými liekmi, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek (pozri časť 4.5).
- Pacientov, najmä starších pacientov a tých, ktorí dostávajú diuretickú liečbu, je potrebné pred podaním Aclasty primerane hydratovať.
- Jednorazová dávka Aclasty nemá byť väčšia ako 5 mg a podanie infúzie má trvať najmenej 15 minút (pozri časť 4.2).

Hypokalciémia

Prítomná hypokalciémia sa musí liečiť dostatočným prívodom vápnika a vitamínu D pred začatím liečby Aclastou (pozri časť 4.3). Iné poruchy metabolizmu minerálnych látok sa tiež musia účinne liečiť (napr. znížená tvorba parathormónu, intestinálna malabsorpcia vápnika). Lekári majú zvážiť klinické sledovanie týchto pacientov.

Pre Pagetovu chorobu kostí je charakteristický zvýšený kostný obrat. V dôsledku rýchleho nástupu účinku kyseliny zoledrónovej na kostný obrat sa môže vyvinúť prechodná hypokalciémia, niekedy symptomatická, ktorá zvyčajne dosahuje maximum počas prvých 10 dní po infúzii Aclasty (pozri časť 4.8).

V súvislosti s podaním Aclasty sa odporúča dostatočný prívod vápnika a vitamínu D. Okrem toho sa u pacientov s Pagetovou chorobou naliehavo odporúča zabezpečiť dostatočnú suplementáciu vápnika, zodpovedajúcu najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne, počas najmenej 10 dní po podaní Aclasty (pozri časť 4.2).

Pacientov je potrebné informovať o symptómoch hypokalciémie a primerane klinicky sledovať počas rizikového obdobia. U pacientov s Pagetovou chorobou sa pred infúziou Aclasty odporúča stanoviť vápnik v sére.

U pacientov liečených bisfosfonátmi vrátane kyseliny zoledrónovej bola zriedkavo hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť (pozri časť 4.8).

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste sa zaznamenala po uvedení lieku na trh u pacientov, ktorí dostávali Aclastu

(kyselinu zoledrónovú) proti osteoporóze (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach. Prehliadka chrupu s preventívnymi dentálnymi zákrokmi a stanovenie individuálneho pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou Aclastou u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

Pri hodnotení rizika vzniku osteonekrózy čeľuste u pacienta sa má vziať do úvahy nasledovné:
- Účinnosť lieku, ktorý inhibuje resorpciu kostí (vyššie riziko pri silne účinných látkach), cesta podania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka liečby resorpcie kostí.
- Malignita, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie.
- Súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia v oblasti hlavy a krku.
- Nedostatočná hygiena ústnej dutiny, ochorenie periodontu, zle priliehajúce zubné náhrady, ochorenie zubov v anamnéze, invazívne dentálne zákroky, napr. extrakcie zubov.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby kyselinou zoledrónovou udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek symptómy týkajúce sa úst, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok. Invazívne dentálne zákroky sa počas liečby majú vykonávať opatrne a je potrebné sa im vyhnúť krátko pred podaním kyseliny zoledrónovej alebo po ňom.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeľuste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrujúci lekár a zubný lekár alebo stomatochirurg, ktorý je odborníkom na osteonekrózu čeľuste. Má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby kyselinou zoledrónovou až do vymiznutia ochorenia a oslabenia faktorov prispievajúcich k riziku, pokiaľ je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Reakcie akútnej fázy

Po podaní sa pozorovali reakcie akútnej fázy (Acute phase reactions, APRs) alebo symptómy ako je

horúčka, triaška, príznaky podobné chrípke, artralgia a bolesť hlavy. Väčšina z nich sa vyskytla počas troch dní po podaní Aclasty.

APRs môžu byť niekedy závažné a môžu mať dlhšie trvanie. Incidenciu symptómov po podaní dávky možno znížiť podaním paracetamolu alebo ibuprofénu krátko po podaní Aclasty. Odporúča sa tiež odložiť liečbu, ak je pacient z dôvodu akútneho zdravotného stavu klinicky nestabilný a APRs môžu byť problematické (pozri časť 4.8).

Všeobecné

Iné lieky, ktoré obsahujú ako liečivo kyselinu zoledrónovú, sa používajú pri onkologických indikáciách. Pacienti liečení Aclastou nemajú súbežne dostávať tieto lieky alebo akýkoľvek iný bisfosfonát, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 ml fľaši Aclasty, t.j. prakticky „neobsahuje sodík".

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s inými liekmi. Kyselina zoledrónová sa systémovo nemetabolizuje a neovplyvňuje ľudské enzýmy cytochrómu P450 *in vitro* (pozri časť 5.2). Kyselina zoledrónová sa neviaže vo veľkej miere na bielkoviny plazmy (viaže sa približne 43-55 %) a preto sú nepravdepodobné interakcie následkom vytesnenia liečiv s vysokou väzbou na bielkoviny.

Kyselina zoledrónová sa eliminuje vylučovaním obličkami. Opatrnosť je potrebná, keď sa kyselina zoledrónová podáva spolu s liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek (napr. aminoglykozidy alebo diuretiká, ktoré môžu spôsobiť dehydratáciu) (pozri časť 4.4).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa môže zvýšiť systémová expozícia súbežne podávaným liekom, ktoré sa vylučujú primárne obličkami.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Použitie Aclasty sa neodporúča u žien v reprodukčnom veku.

Gravidita

Aclasta je kontraindikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny zoledrónovej u gravidných žien. Štúdie s kyselinou zoledrónovou na zvieratách preukázali toxické účinky na reprodukciu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Dojčenie

Aclasta je kontraindikovaná v období dojčenia (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa kyselina zoledrónová vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu parentálnej generácie a F1 sa hodnotili u potkanov. Prejavili sa vystupňované farmakologické účinky, pri ktorých sa predpokladá súvislosť s inhibíciou mobilizácie kostrového vápnika vyvolanou touto látkou, ktorá viedla k hypokalciémii v období okolo pôrodu, čo je účinok bisfosfonátov ako skupiny, dystokii a predčasnému ukončeniu štúdie. Tieto výsledky tak znemožnili určenie jednoznačného účinku Aclasty na fertilitu u ľudí.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nežiaduce reakcie, napr. závraty, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Celkový percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie, bol 44,7 % po prvej, 16,7 % po druhej a 10,2 % po tretej infúzii. Incidencia jednotlivých nežiaducich reakcií po prvej infúzii bola: pyrexia (17,1 %), myalgia (7,8 %), ochorenie podobné chrípke (6,7 %), artralgia (4,8 %) a bolesť hlavy (5,1 %), pozri „reakcie akútnej fázy“ nižšie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 sú zatriedené podľa orgánových systémov MedDRA a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1**

| | | |
|---|---|---|
| ***Infekcie a nákazy*** | *Menej časté* | Chrípka, nazofaryngitída |
| ***Poruchy krvi a lymfatického systému*** | *Menej časté* | Anémia |
| ***Poruchy imunitného systému*** | *Neznáme*** | Reakcie z precitlivenosti vrátane zriedkavých prípadov bronchospazmu, urtikárie a angioedému a veľmi zriedkavých prípadov anafylaktickej reakcie/šoku |
| ***Poruchy metabolizmu a výživy*** | *Časté*<br>*Menej časté*<br>*Zriedkavé* | Hypokalciémia*<br>Znížená chuť do jedenia<br>Hypofosfatémia |
| ***Psychické poruchy*** | *Menej časté* | Nespavosť |
| ***Poruchy nervového systému*** | *Časté*<br>*Menej časté* | Bolesť hlavy, závraty<br>Letargia, parestézie, somnolencia, tremor, synkopa, dysgeúzia |
| ***Poruchy oka*** | *Časté*<br>*Menej časté*<br>*Zriedkavé*<br>*Neznáme*** | Hyperémia očí<br>Konjunktivitída, bolesť očí<br>Uveitída, episkleritída, iritída<br>Skleritída a paroftalmia |
| ***Poruchy ucha a labyrintu*** | *Menej časté* | Vertigo |
| ***Poruchy srdca a srdcovej činnosti*** | *Časté*<br>*Menej časté* | Fibrilácia predsiení<br>Palpitácie |
| ***Poruchy ciev*** | *Menej časté*<br>*Neznáme*** | Hypertenzia, návaly tepla<br>Hypotenzia (niektorí z pacientov mali základné rizikové faktory) |
| ***Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*** | *Menej časté* | Kašeľ, dyspnoe |
| ***Poruchy gastrointestinálneho traktu*** | *Časté*<br>*Menej časté* | Nauzea, vracanie, hnačka<br>Dyspepsia, bolesť v hornej časti brucha, bolesť brucha, gastroezofágový reflux, zápcha, suchosť v ústach, ezofagitída, bolesť zubov, gastritída[#] |
| ***Poruchy kože a podkožného tkaniva*** | *Menej časté* | Exantém, hyperhidróza, svrbenie, erytém |

| | | |
|---|---|---|
| ***Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva*** | *Časté* | Myalgia, artralgia, bolesť kostí, bolesť chrbta, bolesť končatín |
| | *Menej časté* | Bolesť šije, stuhnutosť svalstva a kostry, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesť svalov a kostry hrudníka, bolesť svalstva a kostry, stuhnutosť kĺbov, artritída, svalová slabosť |
| | *Zriedkavé* | Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti† (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty) |
| | *Veľmi zriedkavé* | Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) |
| | *Neznáme*** | Osteonekróza čeľuste (pozri časti 4.4 a 4.8 Skupinové účinky) |
| ***Poruchy obličiek a močových ciest*** | *Menej časté* | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, polakizúria, proteinúria |
| | *Neznáme*** | Poškodenie funkcie obličiek. Zriedkavé prípady zlyhania obličiek vyžadujúce dialýzu a zriedkavé prípady končiace sa smrťou sa zaznamenali u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo inými rizikovými faktormi, napr. pokročilým vekom, pri súbežnom podávaní nefrotoxických liekov, súbežnej diuretickej liečbe alebo pri dehydratácii v období po infúzii (pozri časti 4.4 a 4.8 Skupinové účinky) |
| ***Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*** | *Veľmi časté* | Pyrexia |
| | *Časté* | Ochorenie podobné chrípke, zimnica, únava, asténia, bolesť, celková nevoľnosť, reakcia v mieste podania infúzie |
| | *Menej časté* | Periférny edém, smäd, reakcia akútnej fázy, nekardiálna bolesť v hrudníku |
| | *Neznáme*** | Sekundárna dehydratácia pri reakciách akútnej fázy (symptómoch po podaní, napr. pyrexii, vracaní a hnačke) |
| ***Laboratórne a funkčné vyšetrenia*** | *Časté* | Zvýšenie C-reaktívneho proteínu |
| | *Menej časté* | Zníženie vápnika v krvi |

[#] Pozorované u pacientov súbežne užívajúcich glukokortikoidy.
* Časté iba pri Pagetovej chorobe.
** Založené na hláseniach po uvedení na trh. Frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.
† Zistené pri používaní po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Fibrilácia predsiení*
V klinickom skúšaní HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (pozri časť 5.1) celková incidencia fibrilácie predsiení bola 2,5 % (96 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali Aclastu, a 1,9 % (75 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol zvýšený u pacientok, ktoré dostávali Aclastu (1,3 %) (51 z 3 862) v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali placebo (0,6 %) (22 z 3 852). Mechanizmus, ktorý spôsobuje toto zvýšenie incidencie fibrilácie predsiení, nie je známy. V klinických skúšaniach pri osteoporóze (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) boli súhrnné incidencie fibrilácie predsiení porovnateľné pri Aclaste (2,6 %) a placebe (2,1 %). Súhrnné incidencie fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti boli 1,3 % pri Aclaste a 0,8 % pri placebe.

*Skupinové účinky*
*Poškodenie funkcie obličiek*
Kyselina zoledrónová sa spájala s poškodením funkcie obličiek, ktoré sa prejavilo ako zhoršenie funkcie obličiek (t.j. zvýšenie kreatinínu v sére) a v zriedkavých prípadoch ako akútne zlyhanie obličiek. Poškodenie funkcie obličiek sa pozorovala po podaní kyseliny zoledrónovej najmä u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo s ďalšími rizikovými faktormi (napr. pokročilým vekom, u onkologických pacientov s chemoterapiou, pri súčasnom užívaní nefrotoxických liekov, pri súbežnej diuretickej liečbe, pri ťažkej dehydratácii), z ktorých väčšina dostávala dávku 4 mg každé 3-4 týždne, ale pozorovala sa u pacientov po jedinom podaní.

V klinických skúšaniach pri osteoporóze bola zmena klírensu kreatinínu (stanovený každý rok pred podaním dávky) a incidencia zlyhania a zhoršenia funkcie obličiek porovnateľná počas troch rokov v skupinách liečby Aclastou aj placebom. Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére sa pozorovalo počas 10 dní u 1,8 % pacientok liečených Aclastou oproti 0,8 % pacientok, ktoré dostali placebo.

*Hypokalciémia*
V klinických skúšaniach pri osteoporóze približne 0,2 % pacientok malo zreteľný pokles hladiny vápnika v sére (menej než 1,87 mmol/l) po podaní Aclasty. Nepozorovali sa prípady symptomatickej hypokalciémie.

V klinických skúšaniach pri Pagetovej chorobe sa symptomatická hypokalciémia pozorovala u približne 1 % pacientov a u všetkých sa upravila.

Podľa laboratórnych hodnotení došlo k prechodnému asymptomatickému poklesu hladín vápnika pod rozmedzie normálnych referenčných hodnôt (menej ako 2,10 mmol/l) u 2,3 % pacientok liečených Aclastou v jednom veľkom klinickom skúšaní v porovnaní s 21 % pacientov liečených Aclastou v klinických skúšaniach pri Pagetovej chorobe. Frekvencia hypokalciémie bola oveľa nižšia po ďalších infúziách.

Všetky pacientky v klinickom skúšaní pri postmenopauzálnej osteoporóze, pacienti v klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po zlomenine krčka stehnovej kosti a v klinických skúšaniach pri Pagetovej chorobe dostávali dostatočnú suplementáciu vitamínu D a vápnika (pozri tiež časť 4.2). V klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po nedávnej zlomenine krčka stehnovej kosti sa hladiny vitamínu D bežne nestanovovali, ale väčšina pacientov dostala saturačnú dávku vitamínu D pred podaním Aclasty (pozri časť 4.2).

*Miestne reakcie*
V jednom veľkom klinickom skúšaní boli hlásené po podaní kyseliny zoledrónovej miestne reakcie v mieste podania infúzie (0,7 %), napr. sčervenenie, opuch a/alebo bolesť.

*Osteonekróza čeľuste*
Prevažne u pacientov s malignitami, ktorí dostávali lieky inhibujúce resorpciu kostí vrátane kyseliny zoledrónovej, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časť 4.4). V jednom veľkom klinickom skúšaní so 7 736 pacientkami bola osteonekróza čeľuste hlásená u jednej pacientky liečenej Aclastou a u jednej pacientky, ktorá dostávala placebo. Prípady osteonekrózy čeľuste boli hlásené pri používaní Aclasty po jej uvedení na trh.

*Reakcie akútnej fázy*
Celkový percentuálny podiel pacientov, u ktorých boli po podaní Aclasty hlásené reakcie akútnej fázy alebo symptómy po podaní (vrátane závažných prípadov), je nasledovný (frekvencie sú získané z klinického skúšania liečby postmenopauzálnej osteoporózy): horúčka (18,1 %), myalgia (9,4 %), symptómy podobné chrípke (7,8 %), artralgia (6,8 %) a bolesť hlavy (6,5 %), väčšina z nich sa vyskytla počas prvých troch dní po podaní Aclasty. Väčšina týchto symptómov bola mierneho až stredne závažného charakteru a vymizla do 3 dní od ich nástupu. Incidencia týchto symptómov sa výrazne znižovala pri ďalších dávkach Aclasty. Percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie, bol nižší v menšom klinickom skúšaní (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % po prvej , druhej a

tretej infúzii v uvedenom poradí), v ktorom sa použila profylaxia proti nežiaducim reakciám (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### 4.9 Predávkovanie

Klinické skúsenosti s akútnym predávkovaním sú obmedzené. Pacientov, ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky, je potrebné starostlivo sledovať. V prípade predávkovania, ktoré má za následok klinicky významnú hypokalciémiu, možno dosiahnuť zvrat perorálnou suplementáciou vápnika a/alebo intravenóznou infúziou glukonanu vápenatého.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu ochorení kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Mechanizmus účinku

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov obsahujúcich dusík a účinkuje primárne na kosti. Je to inhibítor resorpcie kostí sprostredkovanej osteoklastami.

Farmakodynamické účinky

Selektívny účinok bisfosfonátov na kosť je založený na ich vysokej afinite k mineralizovanej kosti.

Hlavným molekulárnym cieľom kyseliny zoledrónovej v osteoklaste je enzým farnezylpyrofosfátsyntáza. Dlhé trvanie účinku kyseliny zoledrónovej možno pripísať jej vysokej väzbovej afinite k aktívnemu miestu farnezylpyrofosfátsyntázy (FPP) a jej silnej väzbovej afinite ku kostnému minerálu.

Liečba Aclastou prudko znížila rýchlosť kostného obratu zo zvýšenej postmenopauzálnej hladiny na dolnú hranicu markerov resorpcie pozorovanú na 7. deň a markerov tvorby kosti v 12. týždni. Potom sa kostné markery ustálili v predmenopauzálnom rozmedzí hodnôt. Pri opakovanom každoročnom podávaní nedošlo k progresívnemu zníženiu markerov kostného obratu.

Klinická účinnosť v liečbe postmenopauzálnej osteoporózy (PFT)

Účinnosť a bezpečnosť Aclasty 5 mg raz ročne počas 3 po sebe nasledujúcich rokov sa preukázali u postmenopauzálnych žien (7 736 žien vo veku 65–89 rokov), ktoré mali buď: T-skóre minerálnej denzity kostí (bone mineral density, BMD) krčka stehnovej kosti ≤ –1,5 a najmenej dve malé alebo jednu stredne ťažkú existujúcu zlomeninu stavca; alebo T-skóre BMD krčka stehnovej kosti ≤ –2,5, s preukázanou existujúcou zlomeninou stavca alebo bez nej. 85 % pacientok nedostalo predtým žiadny bisfosfonát. Ženy, u ktorých sa hodnotila incidencia zlomenín stavcov, nedostávali súbežnú liečbu osteoporózy, ktorá bola povolená u žien, ktoré sa zúčastnili na vyhodnotení zlomenín krčka stehnovej kosti a všetkých klinických zlomenín. Súbežná liečba osteoporózy pozostávala z kalcitonínu, raloxifénu, tamoxifénu, hormonálnej substitučnej liečby a tibolónu, ale vylúčené boli iné bisfosfonáty. Všetky ženy dostávali denne suplementy s 1 000 až 1 500 mg elementárneho vápnika a 400 až 1 200 IU vitamínu D denne.

*Účinok na morfometrické zlomeniny stavcov*
Aclasta významne znížila incidenciu jednej alebo viacerých nových zlomenín stavcov počas troch rokov, a to už po prvom roku (pozri Tabuľku 2).

**Tabuľka 2 Zhrnutie účinnosti pri zlomeninách stavcov po 12, 24 a 36 mesiacoch**

| Výsledok | Aclasta (%) | Placebo (%) | Absolútne zníženie incidencie zlomenín % (IS) | Relatívne zníženie incidencie zlomenín % (IS) |
|---|---|---|---|---|
| Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-1 rok) | 1,5 | 3,7 | 2,2 (1,4, 3,1) | 60 (43, 72)** |
| Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-2 roky) | 2,2 | 7,7 | 5,5 (4,4, 6,6) | 71 (62, 78)** |
| Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-3 roky) | 3,3 | 10,9 | 7,6 (6,3, 9,0) | 70 (62, 76)** |
| ** p <0,0001 | | | | |

U pacientov vo veku 75 rokov a starších liečených Aclastou sa znížilo riziko zlomenín stavcov o 60 % v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (p<0,0001).

*Účinok na zlomeniny krčka stehnovej kosti*
Pri Aclaste sa preukázal účinok pretrvávajúci počas 3 rokov, ktorý viedol k zníženiu rizika zlomenín krčka stehnovej kosti o 41 % (95 % IS, 17 % až 58 %). Výskyt zlomenín krčka stehnovej kosti bol 1,44 % u pacientok liečených Aclastou v porovnaní s 2,49 % u pacientok, ktoré dostávali placebo. Riziko sa znížilo o 51 % u pacientok, ktoré v minulosti nedostávali bisfosfonáty, a o 42 % u žien, ktoré mali povolenú súbežnú liečbu osteoporózy.

*Účinok na všetky klinické zlomeniny*
Všetky klinické zlomeniny boli dokázané rádiograficky a/alebo klinicky. Zhrnutie výsledkov sa uvádza v Tabuľke 3.

**Tabuľka 3 Porovnania incidencie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín medzi druhmi liečby počas 3 rokov**

| Výsledok | Aclasta (N=3 875) výskyt udalostí (%) | Placebo (N=3 861) výskyt udalostí (%) | Absolútne zníženie výskytu zlomenín % (IS) | Relatívne zníženie rizika incidencie zlomenín % (IS) |
|---|---|---|---|---|
| Akákoľvek klinická zlomenina (1) | 8,4 | 12,8 | 4,4 (3,0, 5,8) | 33 (23, 42)** |
| Klinická zlomenina stavca (2) | 0,5 | 2,6 | 2,1 (1,5, 2,7) | 77 (63, 86)** |
| Zlomenina inej kosti ako stavca (1) | 8,0 | 10,7 | 2,7 (1,4, 4,0) | 25 (13, 36)* |
| *hodnota p<0,001, **hodnota p<0,0001<br>(1) Okrem zlomenín prstov a kostí tváre<br>(2) Vrátane klinických zlomenín hrudníka a klinických zlomenín lumbálnych stavcov | | | | |

*Účinok na minerálnu denzitu kostí (BMD)*
Aclasta významne zvýšila BMD v lumbálnej chrbtici, bedrovom kĺbe a distálnej vretennej kosti

v porovnaní s liečbou placebom vo všetkých sledovaných časoch (6, 12, 24 a 36 mesiacov). V porovnaní s placebom liečba Aclastou za 3 roky viedla k zvýšeniu BMD v lumbálnej chrbtici o 6,7 %, v celom bedrovom kĺbe o 6,0 %, v krčku stehnovej kosti o 5,1 % a v distálnej vretennej kosti o 3,2 %.

*Histológia kostí*
Biopsie kosti z bedrového hrebeňa sa získali 1 rok po podaní tretej ročnej dávky od 152 postmenopauzálnych pacientok s osteoporózou, ktoré dostávali Aclastu (N=82) alebo placebo (N=70). Histomorfometrická analýza ukázala zníženie kostného obratu o 63 %. U pacientok liečených Aclastou sa nezistila osteomalácia, fibróza kostnej drene ani tvorba vláknitej kosti. Značenie tetracyklínom bolo detekovateľné vo všetkých 82 biopsiách získaných od pacientok liečených Aclastou, okrem jednej. Analýza pomocou mikropočítačovej tomografie (µCT) ukázala zvýšený objem trabekulárnej kosti a zachovanie stavby trabekulárnej kosti u pacientok liečených Aclastou v porovnaní s placebom.

*Markery kostného obratu*
V pravidelných intervaloch počas klinickej štúdie sa hodnotila alkalická fosfatáza špecifická pre kosť (BSAP), N-koncový propeptid kolagénu typu I v sére (P1NP) a beta-C-telopeptidy v sére (b-CTx) v podsúboroch s počtom od 517 do 1 246 pacientok. Liečba Aclastou v dávke 5 mg raz ročne významne znížila BSAP o 30 % oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 28 % pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. P1NP sa významne znížil o 61 % oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 52 % pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. B-CTx sa významne znížili o 61 % oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 55 % pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. Počas celého tohto obdobia markery kostného obratu na konci každého roka boli v predmenopauzálnom rozmedzí. Opakované podávanie neviedlo k ďalšiemu zníženiu markerov kostného obratu.

*Účinok na telesnú výšku*
V trojročnej klinickej štúdii sa pri osteoporóze každoročne merala výška v stoji pomocou výškomeru. V skupine Aclasty bola strata telesnej výšky približne o 2,5 mm menšia v porovnaní s placebom (95 % IS: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

*Počet dní nespôsobilosti*
Aclasta významne znížila priemerný počet dní obmedzenej aktivity o 17,9 dní a pokoja na lôžku pre bolesť chrbta o 11,3 dní v porovnaní s placebom a významne znížila priemerný počet dní obmedzenej aktivity o 2,9 dní a pokoja na lôžku pre zlomeniny o 0,5 dňa v porovnaní s placebom (všetky p<0,01).

Klinická účinnosť v liečbe osteoporózy u pacientov so zvýšeným rizikom zlomenín po nedávnej zlomenine krčka stehnovej kosti (RFT)

Incidencia klinických zlomenín vrátane zlomenín stavcov, zlomenín iných kostí ako stavcov a zlomenín krčka stehnovej kosti sa vyhodnotila u 2 127 mužov a žien vo veku 50-95 rokov (priemerný vek 74,5 rokov) s nedávnou (počas uplynulých 90 dní) zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy, ktorí boli sledovaní v priemere 2 roky počas liečby skúšaným liekom (Aclasta). Približne 42 % pacientov malo T-skóre BMD krčka stehnovej kosti nižšie ako -2,5 a približne 45 % pacientov malo T-skóre BMD krčka stehnovej kosti vyššie ako -2,5. Aclasta sa podávala raz za rok, kým najmenej 211 pacientov z populácie v klinickej štúdii potvrdilo klinické zlomeniny. Hladiny vitamínu D sa bežne nestanovovali, ale väčšina pacientov dostala 2 týždne pred infúziou saturačnú dávku vitamínu D (50 000 až 125 000 IU perorálne alebo intramuskulárne). Všetci účastníci dostávali suplementáciu 1 000 až 1 500 mg elementárneho vápnika a 800 až 1 200 IU vitamínu D denne. 95 % pacientov dostalo infúziu dva alebo viac týždňov po ošetrení zlomeniny krčka stehnovej kosti a medián času podania infúzie bol približne šesť týždňov po ošetrení zlomeniny krčka stehnovej kosti. Primárna premenná účinnosti bola incidencia klinických zlomenín počas trvania klinickej štúdie.

*Účinok na všetky klinické zlomeniny*
Incidencie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín uvádza Tabuľka 4.

**Tabuľka 4 Porovnania incidencie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín medzi druhmi liečby**

| Výsledok | Aclasta (N=1 065) výskyt udalostí (%) | Placebo (N=1 062) výskyt udalostí (%) | Absolútne zníženie výskytu zlomenín % (IS) | Relatívne zníženie rizika incidencie zlomenín % (IS) |
|---|---|---|---|---|
| Akákoľvek klinická zlomenina (1) | 8,6 | 13,9 | 5,3 (2,3, 8,3) | 35 (16, 50)** |
| Klinická zlomenina stavca (2) | 1,7 | 3,8 | 2,1 (0,5, 3,7) | 46 (8, 68)* |
| Zlomenina inej kosti ako stavca (1) | 7,6 | 10,7 | 3,1 (0,3, 5,9) | 27 (2, 45)* |
| *hodnota p<0,05, **hodnota p<0,01<br>(1) Okrem zlomenín prstov a kostí tváre<br>(2) Vrátane klinických zlomenín hrudníka a klinických zlomenín lumbálnych stavcov | | | | |

Klinická štúdia nebola navrhnutá na stanovenie významných rozdielov v počte zlomenín krčka stehnovej kosti, ale pozorovala sa tendencia k zníženiu nových zlomenín krčka stehnovej kosti.

Mortalita zo všetkých príčin bola 10 % (101 pacientov) v skupine liečenej Aclastou v porovnaní s 13 % (141 pacientov) v skupine placeba. Zodpovedá to zníženiu rizika mortality zo všetkých príčin o 28 % (p=0,01).

Incidencia spomaleného hojenia zlomeniny krčka stehnovej kosti bola porovnateľná pri Aclaste (34 [3,2 %]) a placebe (29 [2,7 %]).

*Účinok na minerálnu denzitu kosti (BMD)*
V klinickej štúdii HORIZON-RFT liečba Aclastou významne zvýšila BMD celého bedrového kĺbu a krčka stehnovej kosti oproti liečbe placebom v každom čase. Liečba Aclastou viedla v porovnaní s placebom počas 24 mesiacov k zvýšeniu BMD o 5,4 % v celom bedrovom kĺbe a o 4,3 % v krčku stehnovej kosti.

Klinická účinnosť u mužov

V klinickej štúdii HORIZON-RFT bolo do štúdie randomizovaných 508 mužov a u 185 pacientov sa stanovila BMD po 24 mesiacoch. V porovnaní s účinkami pozorovanými u postmenopauzálnych žien v klinickej štúdii HORIZON-PFT sa po 24 mesiacoch u pacientov liečených Aclastou pozorovalo podobné významné zvýšenie BMD v celom bedrovom kĺbe o 3,6 %. Klinická štúdia nebola určená na preukázanie poklesu klinických zlomenín u mužov; incidencia klinických zlomenín bola 7,5 % u mužov liečených Aclastou oproti 8,7 % pri placebe.

V ďalšej klinickej štúdii u mužov (štúdia CZOL446M2308) bola infúzia Aclasty raz za rok noninferiórna alendronátu raz týždenne vzhľadom na percentuálnu zmenu BMD v lumbálnej chrbtici v 24. mesiaci oproti východiskovej hodnote.

Klinická účinnosť pri osteoporóze spojenej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi

Účinnosť a bezpečnosť Aclasty v liečbe a prevencii osteoporózy spojenej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi sa hodnotila v randomizovanej, multicentrickej, dvojito slepej, stratifikovanej klinickej štúdii kontrolovanej účinným liekom u 833 mužov a žien vo veku 18-85 rokov (priemerný vek u mužov 56,4 rokov; u žien 53,5 rokov), ktorí dostávali perorálne > 7,5 mg/deň prednizónu (alebo ekvivalent). Pacienti boli stratifikovaní podľa dĺžky používania

glukokortikoidov pred randomizáciou (≤ 3 mesiace oproti > 3 mesiace). Klinické skúšanie trvalo jeden rok. Pacienti boli randomizovaní buď na podanie jednorazovej infúzie Aclasty 5 mg, alebo na perorálnu liečbu risedronátom 5 mg denne počas jedného roka. Všetci účastníci dostávali denne suplementy 1 000 mg elementárneho vápnika a 400 až 1 000 IU vitamínu D. Účinnosť sa preukázala, ak sa noninferiorita oproti risedronátu následne prejavila v percentuálnej zmene BMD v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch oproti východiskovým hodnotám v subpopuláciách prevencie aj liečby. Väčšina pacientov naďalej dostávala glukokortikoidy počas jedného roka trvania klinického skúšania.

*Účinok na minerálnu denzitu kostí (BMD)*
Zvýšenie BMD bolo významne väčšie v skupine liečenej Aclastou v lumbálnej chrbtici a v krčku stehnovej kosti po 12 mesiacoch v porovnaní s risedronátom (všetky p<0,03). V subpopulácii pacientov, ktorí dostávali glukokortikoidy pred randomizáciou dlhšie ako 3 mesiace, Aclasta zvýšila BMD lumbálnej chrbtice o 4,06 % oproti 2,71 % pri risedronáte (priemerný rozdiel: 1,36 %; p<0,001). V subpopulácii pacientov, ktorí dostávali glukokortikoidy pred randomizáciou 3 mesiace alebo kratšie, Aclasta zvýšila BMD lumbálnej chrbtice o 2,60 % oproti 0,64 % pri risedronáte (priemerný rozdiel: 1,96 %; p<0,001). Klinická štúdia nebola zameraná na preukázanie poklesu počtu klinických zlomenín v porovnaní s risedronátom. Incidencia zlomenín bola 8 u pacientov liečených Aclastou oproti 7 u pacientov liečených risedronátom (p=0,8055).

Klinická účinnosť v liečbe Pagetovej choroby kostí

Aclasta sa sledovala u pacientov a pacientok vo veku nad 30 rokov s primárne miernou až stredne závažnou Pagetovou chorobou kostí (v čase zaradenia do klinickej štúdie bol medián ich hladiny alkalickej fosfatázy v sére 2,6–3,0-násobkom hornej hranice vekovo špecifického normálneho referenčného rozmedzia), potvrdenou rádiografickými dôkazmi.

Účinnosť jednej infúzie 5 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s dennými dávkami 30 mg risedronátu počas 2 mesiacov sa preukázala v dvoch porovnávacích klinických skúšaniach trvajúcich 6 mesiacov. Po 6 mesiacoch sa pri Aclaste preukázala odpoveď na liečbu 96 % (169/176) a podiel normalizácie sérovej alkalickej fosfatázy (SAP) 89 % (156/176) v porovnaní so 74 % (127/171) a 58 % (99/171) pri risedronáte (všetky p<0,001).

Pri spojení výsledkov sa pozoroval podobný pokles skóre intenzity bolesti a rušenia bolesťou po 6 mesiacoch oproti východiskovým hodnotám pri Aclaste a risedronáte.

Pacienti s odpoveďou na liečbu na konci základnej klinickej štúdie trvajúcej 6 mesiacov boli vhodní pre zaradenie do dlhšieho obdobia následného sledovania. Zo 153 pacientov liečených Aclastou a 115 pacientov liečených risedronátom, ktorí sa zúčastnili predĺženej observačnej klinickej štúdie trvajúcej v priemere 3,8 rokov od podania, bol podiel pacientov, ktorí ukončili predĺžené observačné obdobie pre nutnosť opakovania liečby (klinické posúdenie), vyšší pri risedronáte (48 pacientov, alebo 41,7 %) v porovnaní s kyselinou zoledrónovou (11 pacientov, alebo 7,2 %). Priemerný čas do ukončenia predĺženého observačného obdobia pre nutnosť opakovania liečby Pagetovej choroby od iniciálnej dávky bol dlhší pri kyseline zoledrónovej (7,7 rokov) ako pri risedronáte (5,1 rokov).

Šiesti pacienti, u ktorých sa dosiahla terapeutická odpoveď 6 mesiacov po podaní Aclasty a neskôr u nich došlo k relapsu choroby počas dlhšieho obdobia následného sledovania, boli opakovane liečení Aclastou po priemernom čase 6,5 rokov od iniciálnej liečby do opakovania liečby. Piati zo 6 pacientov mali SAP v rozmedzí normálnych hodnôt po 6 mesiacoch (posledné pozorovanie prenesené, LOCF).

Histológia kosti sa vyhodnotila u 7 pacientov s Pagetovou chorobou 6 mesiacov po liečbe 5 mg kyseliny zoledrónovej. Výsledky biopsie kosti ukázali kosť normálnej kvality bez dôkazu zhoršenej prestavby kosti a bez dôkazu porúch mineralizácie. Tieto výsledky boli v súlade s normalizáciou kostného obratu dokázanou biochemickými markermi.

Pediatrická populácia

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia sa vykonala u pediatrických pacientov vo veku 5 až 17 rokov liečených glukokortikoidmi, ktorí mali zníženú minerálnu denzitu kostí (Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice -0,5 alebo menej) a nízkotraumatickú zlomeninu/zlomeninu spôsobenú fragilitou kostí. Populácia pacientov randomizovaných v tejto štúdii (ITT populácia) zahŕňala pacientov s niekoľkými podtypmi reumatických stavov, zápalovým ochorením čriev alebo Duchennovej svalovej dystrofie. V pláne štúdie bolo zaradiť 92 pacientov, avšak zaradených a randomizovaných bolo iba 34 pacientov, ktorí dostávali dvakrát ročne buď intravenóznu infúziu kyseliny zoledrónovej 0,05 mg/kg (max. 5 mg) alebo placebo počas jedného roka. U všetkých pacientov bolo potrebné podávať základnú liečbu vitamín D a vápnik.

Infúzia kyseliny zoledrónovej viedla k zvýšeniu BMD lumbálnej chrbtice Z-skóre priemerný rozdiel metódou najmenších štvorcov (least square, LS) 0,41 v 12. mesiaci oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom (95 % IS: 0,02; 0,81; 18 a16 pacientov v uvedenom poradí). Po 6 mesiacoch liečby nebol zrejmý žiadny vplyv na Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice. V 12. mesiaci sa pozorovalo štatisticky významné ($p<0.05$) zníženie troch markerov kostného obratu (P1NP, BSAP, NTX) v skupine s kyselinou zoledrónovou v porovnaní so skupinou s placebom. Nepozorovali sa žiadne štatisticky významné rozdiely v celkovom obsahu kostných minerálov v skupine pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti placebu v 6. alebo 12. mesiaci. Neexistuje žiadny jasný dôkaz stanovujúci spojenie medzi zmenami BMD a prevenciou zlomenín u detí so skeletom v období rastu.

Nepozorovali sa žiadne nové zlomeniny stavcov v skupine s kyselinou zoledrónovou v porovnaní s dvomi novými zlomeninami v skupine s placebom.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie po infúzii kyseliny zoledrónovej boli artralgia (28 %), pyrexia (22 %), vracanie (22 %), bolesť hlavy (22 %), nauzea (17 %), myalgia (17 %), bolesť (17 %), hnačka (11 %) a hypokalciémia (11 %).

V skupine s kyselinou zoledrónovou hlásilo viac pacientov závažné nežiaduce udalosti ako v skupine s placebom (5 pacientov [27,8 %] oproti 1 pacientovi [6,3 %]).

V 12-mesačnom otvorenom predĺžení vyššie uvedenej základnej klinickej štúdie sa nepozorovali žiadne nové klinické zlomeniny. Avšak u 2 pacientov v každej zo skupín v základnej klinickej štúdii (skupina s kyselinou zoledrónovou: 1/9, 11,1 % a v skupine s placebom: 1/14, 7,1 %) sa vyskytli nové morfometrické zlomeniny stavcov. Nezaznamenali sa žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

Z týchto štúdií nie je možné stanoviť dlhodobé bezpečnostné údaje v tejto populácii.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Aclastou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre Pagetovu chorobu kostí, osteoporózu u postmenopauzálnych žien pri zvýšenom riziku zlomenín, osteoporózu u mužov pri zvýšenom riziku zlomenín a pre prevenciu klinických zlomenín po zlomenine krčka stehnovej kosti u mužov a žien (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri jednorazových a opakovaných infúziách trvajúcich 5 a 15 minút, ktorými sa podalo 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledrónovej 64 pacientom, sa zistili nasledujúce farmakokinetické údaje, ktoré nezáviseli od dávky.

Distribúcia

Po začatí infúzie kyseliny zoledrónovej sa plazmatické koncentrácie liečiva rýchlo zvýšili a dosiahli maximum na konci podania infúzie, po ktorom nasledoval rýchly pokles na < 10 % maxima po 4 hodinách a < 1 % maxima po 24 hodinách, s následným dlhým obdobím veľmi nízkych koncentrácií

nepresahujúcich 0,1 % maximálnych hladín.

Eliminácia

Intravenózne podaná kyselina zoledrónová sa eliminuje trojfázovým procesom: rýchle dvojfázové vymiznutie zo systémového obehu s polčasmi $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodiny, po ktorých nasleduje dlhá eliminačná fáza s konečným polčasom eliminácie $t_{1/2\gamma}$ 146 hodín. Po opakovanom podávaní každých 28 dní nedošlo k akumulácii liečiva v plazme. Fázy včasnej distribúcie (α a β s hodnotami $t_{½}$ uvedenými vyššie) pravdepodobne predstavujú rýchle vychytávanie do kosti a vylučovanie obličkami.

Kyselina zoledrónová sa nemetabolizuje a vylučuje sa nezmenená obličkami. Počas prvých 24 hodín sa v moči nájde 39 ± 16 % podanej dávky, zatiaľ čo zvyšok sa v zásade viaže na tkanivo kostí. Toto vychytávanie do kosti je spoločné pre všetky bisfosfonáty a pravdepodobne je dôsledkom štruktúrnej analógie s pyrofosfátom. Tak ako aj pri iných bisfosfonátoch je retenčný čas kyseliny zoledrónovej v kostiach veľmi dlhý. Z kostného tkaniva sa veľmi pomaly uvoľňuje späť do systémového obehu a vylučuje sa obličkami. Celkový telesný klírens je 5,04 ± 2,5 l/hod, a to nezávisle od dávky a bez ovplyvnenia pohlavím, vekom, rasou a telesnou hmotnosťou. Ukázalo sa, že odchýlky plazmatického klírensu kyseliny zoledrónovej medzi jedincami sú 36 % a u jedincov 34 %. Predĺženie infúzie z 5 na 15 minút znížilo koncentráciu kyseliny zoledrónovej na konci infúzie o 30 %, ale neovplyvnilo plochu pod krivkou koncentrácie v plazme oproti času.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Štúdie interakcií kyseliny zoledrónovej s inými liekmi sa nevykonali. Pretože kyselina zoledrónová sa u ľudí nemetabolizuje a zistilo sa, že látka má malú alebo žiadnu schopnosť účinkovať ako priamy a/alebo ireverzibilný inhibítor enzýmov P450 závislý od metabolizmu, nie je pravdepodobné, že kyselina zoledrónová zníži metabolický klírens látok metabolizovaných prostredníctvom enzýmových systémov cytochrómu P450. Kyselina zoledrónová sa neviaže vo veľkej miere na bielkoviny plazmy (viaže sa približne 43-55 %) a väzba nezávisí od koncentrácie. Preto sú nepravdepodobné interakcie následkom vytesnenia liečiv s vysokou väzbou na bielkoviny.

Osobitné skupiny pacientov (pozri časť 4.2)

*Porucha funkcie obličiek*
Určil sa vzťah medzi obličkovým klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu, pričom obličkový klírens predstavoval 75 ± 33 % klírensu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota u 64 sledovaných pacientov bola 84 ± 29 ml/min (rozmedzie 22 až 143 ml/min). Malé pozorované zvýšenia $AUC_{(0\text{-}24hod)}$, približne o 30 % až 40 % pri miernom až stredne závažnom poškodení funkcie obličiek v porovnaní s pacientom s normálnou funkciou obličiek, a skutočnosť, že pri opakovanom podávaní nedochádza k akumulácii liečiva bez ohľadu na funkciu obličiek, naznačujú, že úpravy dávky kyseliny zoledrónovej pri miernom ($Cl_{cr}$ = 50–80 ml/min) a stredne závažnom poškodení funkcie obličiek po hodnotu klírensu kreatinínu 35 ml/min nie sú potrebné. Použitie Aclasty u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 35 ml/min) je kontraindikované pre zvýšené riziko zlyhania obličiek u tejto skupiny.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Najvyššia neletálna jednorazová intravenózna dávka bola 10 mg/kg telesnej hmotnosti u myší a 0,6 mg/kg u potkanov. V štúdiách jednorazovej dávky v infúzii podanej počas 15 minút psy dobre znášali bez účinkov na obličky 1,0 mg/kg (6-násobok odporúčanej terapeutickej expozície u ľudí založenej na AUC).

Subchronická a chronická toxicita

V štúdiách intravenóznych infúzií sa stanovila znášanlivosť kyseliny zoledrónovej v obličkách potkanov, ktorým sa podalo 0,6 mg/kg ako 15 minút trvajúca infúzia v 3-dňových intervaloch celkovo šesťkrát (do kumulatívnej dávky, ktorá zodpovedala hladinám AUC predstavujúcim asi 6-násobok terapeutickej expozície u ľudí), zatiaľ čo päť infúzií 0,25 mg/kg trvajúcich 15 minút podaných v intervaloch 2–3 týždňov (kumulatívna dávka, ktorá zodpovedala 7-násobku terapeutickej expozície u ľudí) dobre znášali psy. V štúdiách podania ako intravenózny bolus sa dobre znášané dávky znižovali s predlžujúcim sa trvaním štúdie: počas 4 týždňov dobre znášali potkany 0,2 a psy 0,02 mg/kg denne, ale pri podávaní počas 52 týždňov potkany len 0,01 mg/kg a psy 0,005 mg/kg.

Dlhodobejšie opakované podávanie pri kumulatívnych expozíciách dostatočne prevyšujúcich maximum plánované pre expozíciu u ľudí vyvolalo toxické účinky v iných orgánoch, vrátane gastrointestinálneho traktu a pečene, a v mieste intravenózneho podania. Klinická významnosť týchto nálezov nie je známa. Najčastejší nález v štúdiách opakovaného podávania predstavovalo zväčšovanie primárnej spongiózy v metafýzach dlhých kostí u rastúcich zvierat pri takmer všetkých dávkach, čo je nález, ktorý je v súlade s farmakologickou antiresorpčnou aktivitou zlúčeniny.

Reprodukčná toxicita

Teratologické štúdie sa vykonali na dvoch živočíšnych druhoch, v oboch prípadoch pri subkutánnom podaní. Teratogenita sa pozorovala u potkanov pri dávkach ≥ 0,2 mg/kg a prejavila sa vonkajšími, vnútornými a kostrovými malformáciami. Dystokia sa pozorovala pri najnižšej dávke (0,01 mg/kg telesnej hmotnosti) skúšanej u potkanov. Žiadne teratogénne účinky alebo účinky na embryo/fétus sa nepozorovali u králikov, hoci toxicita pre matky bola výrazná pri 0,1 mg/kg následkom znížených hladín vápnika v sére.

Mutagenita a karcinogénny potenciál

Kyselina zoledrónová nebola mutagénna vo vykonaných testoch mutagenity a testy na karcinogenitu neposkytli žiadne dôkazy o karcinogénnom potenciále.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Trinátriumcitrát
Voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek nesmie prísť do styku so žiadnymi roztokmi obsahujúcimi vápnik. Aclasta sa nesmie miešať alebo podať intravenózne so žiadnymi inými liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená fľaša: 3 roky

Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C - 8°C.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

100 ml roztoku v priehľadnej plastovej (cykloalkénový polymér) fľaši uzavretej zátkou z brómbutylovej gumy pokrytou fluórovaným polymérom a viečkom z hliníka/polypropylénu s úchytkou na preklopenie.

Aclasta sa dodáva v baleniach obsahujúcich jednu fľašu ako jednotlivé balenie, alebo v multibaleniach zložených z piatich balení, z ktorých každé obsahuje jednu fľašu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.
Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc.

Ak je roztok schladený, nechajte ho pred podaním zohriať na izbovú teplotu. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. apríl 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. január 2015

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

# PRÍLOHA II

**A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrené predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby sa aktualizoval edukačný program zavedený pre schválené indikácie liečby osteoporózy u postmenopauzálnych žien a u mužov pri zvýšenom riziku zlomenín, vrátane tých s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy, a liečba osteoporózy spojenej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi u postmenopauzálnych žien a u mužov, u ktorých je zvýšené riziko zlomenín. Balík informácií pre pacientov má obsahovať nasledujúce dokumenty:
- Písomná informácia pre používateľa
- Karta na pripomenutie pre pacienta s údajmi o osteonekróze čeľuste

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

# A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA (S „BLUE BOX“) PRE JEDNOTLIVÉ BALENIE**

## 1. NÁZOV LIEKU

Aclasta 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

## 2. LIEČIVO

Každá fľaša so 100 ml roztoku obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

1 fľaša so 100 ml roztoku

## 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/308/001

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FĽAŠI**

## 1. NÁZOV LIEKU

Aclasta 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

## 2. LIEČIVO

1 fľaša obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

100 ml

## 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

| | |
|---|---|
| EU/1/05/308/001 | Jednotlivé balenie |
| EU/1/05/308/002 | Multibalenie |

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PRECHODNOM OBALE**

**ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA (BEZ „BLUE BOX“)**

## 1. NÁZOV LIEKU

Aclasta 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

## 2. LIEČIVO

Každá fľaša so 100 ml roztoku obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

1 fľaša so 100 ml roztoku
Súčasť multibalenia. Samostatne nepredajné.

## 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/308/002

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠEJ ŠKATULI MULTIBALENIA (VRÁTANE „BLUE BOX“)**

## 1. NÁZOV LIEKU

Aclasta 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

## 2. LIEČIVO

Každá fľaša so 100 ml roztoku obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

Multibalenie: 5 fliaš po 100 ml.

## 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/308/002

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

# B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Aclasta 5 mg infúzny roztok**
kyselina zoledrónová

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**


1. Čo je Aclasta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Aclastu
3. Ako sa podáva Aclasta
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aclastu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie


## 1. Čo je Aclasta a na čo sa používa

Aclasta obsahuje liečivo kyselinu zoledrónovú. Patrí do skupiny liekov označovaných ako bisfosfonáty a používa sa na liečbu postmenopauzálnych žien a dospelých mužov s osteoporózou alebo osteoporózou vyvolanou liečbou kortikosteroidmi, ktoré sa použili na liečbu zápalu, a Pagetovej choroby kostí u dospelých.

**Osteoporóza**
Osteoporóza je ochorenie, pri ktorom rednú a oslabujú sa kosti a ktoré je časté u žien po menopauze, ale ktoré sa môže vyskytnúť aj u mužov. V menopauze vaječníky ženy prestávajú tvoriť ženský hormón estrogén, ktorý pomáha udržiavať kosti zdravé. Po menopauze dochádza k úbytku kostnej hmoty, kosti sú slabšie a ľahšie sa lámu. Osteoporóza môže vzniknúť aj u mužov a žien pri dlhodobom používaní steroidov, ktoré môžu ovplyvniť pevnosť kostí. Mnohí pacienti s osteoporózou nepociťujú nijaké príznaky, ale aj tak im hrozí riziko zlomeniny, pretože osteoporóza kosti oslabila. Znížené hladiny pohlavných hormónov v krvnom obehu, najmä estrogénov, ktoré vznikli premenou androgénov, tiež zohrávajú úlohu pri pozvoľnejšej strate kostnej hmoty pozorovanej u mužov. U žien aj u mužov Aclasta kosti spevňuje, preto je menšia pravdepodobnosť, že sa zlomia. Aclasta sa používa aj u pacientov, ktorí si nedávno zlomili krčok stehnovej kosti pri ľahkom úraze, napríklad pri páde, a preto je u nich riziko ďalších zlomenín kostí.

**Pagetova choroba kostí**
Je normálne, že stará kosť zaniká a nahrádza ju nová kostná hmota. Tento proces sa nazýva prestavba kostí. Pri Pagetovej chorobe je prestavba kostí príliš rýchla a nová kosť sa tvorí neusporiadane, čo spôsobuje, že je slabšia ako normálne. Ak sa ochorenie nelieči, kosti sa môžu deformovať, bolieť a lámať sa. Účinkom Aclasty sa proces prestavby kostí vracia do normálu, zabezpečuje sa tvorba normálnej kosti, čím sa obnovuje pevnosť kostí.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Aclastu

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré vám dá pred podaním Aclasty váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

**Aclasta sa vám nesmie podať:**
- ak ste alergický na kyselinu zoledrónovú, iné bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte hypokalciémiu (znamená to, že hladiny vápnika vo vašej krvi sú príliš nízke).
- ak máte závažné ťažkosti s obličkami.
- ak ste tehotná.
- ak dojčíte.

**Upozornenia a opatrenia**
Predtým, ako vám podajú Aclastu, obráťte sa na svojho lekára:
- ak dostávate liečbu akýmkoľvek liekom, ktorý obsahuje kyselinu zoledrónovú, ktorá je liečivom aj v Aclaste (kyselina zoledrónová sa používa u dospelých pacientov s niektorými druhmi rakoviny na zabránenie komplikácií v kostiach alebo na zníženie množstva vápnika).
- ak máte alebo ste mali ťažkosti s obličkami.
- ak nemôžete denne užívať výživové doplnky obsahujúce vápnik.
- ak vám chirurgicky odstránili z krku niektoré alebo všetky prištítne telieska.
- ak vám odstránili časť tenkého čreva.

Vedľajší účinok nazvaný osteonekróza čeľuste (poškodenie čeľustnej kosti) sa zaznamenal u pacientov, ktorí dostali na liečbu osteoporózy Aclastu (kyselinu zoledrónovú) po jej uvedení na trh. Osteonekróza čeľuste sa môže vyskytnúť aj po ukončení liečby.

Je dôležité pokúsiť sa zabrániť vzniku osteonekrózy čeľuste, pretože to je bolestivé ochorenie, ktoré sa môže dať ťažko liečiť. Mali by ste urobiť niektoré bezpečnostné opatrenia, aby ste znížili riziko vzniku osteonekrózy čeľuste.

Predtým, ako dostanete liečbu Aclastou, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak
- máte ťažkosti v ústach alebo so zubami, napríklad zlý stav chrupu, ochorenie ďasien alebo máte naplánované vytrhnutie zuba;
- nechodíte na bežné ošetrenie zubov alebo ste dlho neboli na prehliadke chrupu;
- ste fajčiar (pretože to môže zvýšiť riziko ťažkostí so zubami);
- dostali ste v minulosti liečbu bisfosfonátom (použitým na liečbu alebo zabránenie chorôb kostí);
- užívate lieky nazvané kortikosteroidy (napríklad prednizolón alebo dexametazón);
- máte rakovinu.

Lekár vás možno požiada, aby ste si pred začatím liečby Aclastou nechali vyšetriť chrup.

Počas liečby Aclastou máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a chodiť na bežné prehliadky chrupu. Ak máte zubnú protézu, postarajte sa, aby správne priliehala. Ak chodíte na ošetrenie zubov alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok (napríklad vytrhnutie zuba), povedzte svojmu lekárovi o tomto ošetrení zubov a povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite Aclastou. Okamžite sa spojte so svojím lekárom a zubným lekárom, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti v ústach alebo so zubami, napríklad uvoľnenie zubov, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok, pretože to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

**Kontrolné vyšetrenie**
Lekár vám má vyšetriť krv, aby skontroloval funkciu vašich obličiek (hladinu kreatinínu) pred každou dávkou Aclasty. Je dôležité, aby ste podľa pokynov lekára vypili najmenej 2 poháre tekutín (napríklad vody) počas niekoľkých hodín pred podaním Aclasty.

**Deti a dospievajúci**
Aclastu sa neodporúča podávať ľuďom mladším ako 18 rokov.

**Iné lieky a Aclasta**
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to

svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Je dôležité, aby váš lekár vedel o všetkých liekoch, ktoré užívate, najmä ak užívate akékoľvek lieky, o ktorých je známe, že poškodzujú obličky (napríklad aminoglykozidy), alebo diuretiká (tablety na odvodnenie), ktoré môžu vyvolať prílišnú stratu vody.

**Tehotenstvo a dojčenie**
Nesmiete dostať Aclastu, ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť.

Poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**
Ak počas používania Aclasty pocítite závraty, neveďte vozidlo a neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

**Aclasta obsahuje sodík**
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 ml fľaši Aclasty, t.j. prakticky „neobsahuje sodík".

## 3. Ako sa podáva Aclasta

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

**Osteoporóza**
Zvyčajná dávka je 5 mg a podá vám ju ako jednu infúziu do žily raz za rok váš lekár alebo zdravotná sestra. Podanie infúzie bude trvať najmenej 15 minút.

Ak ste si nedávno zlomili krčok stehnovej kosti, odporúča sa podať Aclastu dva alebo viac týždňov po operácii, pri ktorej vám ošetrili zlomeninu.

Je dôležité, aby ste podľa pokynov vášho lekára užívali výživové doplnky obsahujúce vápnik a vitamín D (napríklad tablety).

Pri osteoporóze trvá účinok Aclasty jeden rok. Váš lekár vám oznámi, kedy máte prísť na podanie ďalšej dávky.

**Pagetova choroba**
Na liečbu Pagetovej choroby Aclastu majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí.

Zvyčajná dávka je 5 mg, ktoré vám podá ako začiatočnú infúziu do žily váš lekár alebo zdravotná sestra. Podanie infúzie bude trvať najmenej 15 minút. Aclasta môže účinkovať dlhšie než jeden rok a váš lekár vám oznámi, či liečbu znova potrebujete.

Váš lekár vám možno poradí, aby ste užívali výživové doplnky obsahujúce vápnik a vitamín D (napríklad tablety) najmenej prvých desať dní po podaní Aclasty. Je dôležité, aby ste dôsledne dodržiavali jeho rady, aby vám hladina vápnika v krvi príliš neklesla v období po infúzii. Váš lekár vám povie o príznakoch, ktoré sa spájajú s hypokalciémiou.

**Aclasta a jedlo a nápoje**
Dbajte na to, aby ste vypili dostatočné množstvo tekutín (najmenej jeden alebo dva poháre) pred podaním Aclasty a po ňom, tak ako vám to odporučil lekár. Pomôže to zabrániť odvodneniu. V deň,

keď vám podajú Aclastu, môžete jesť ako zvyčajne. Je to zvlášť dôležité u pacientov, ktorí užívajú diuretiká (lieky na odvodnenie) a u starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo viac).

**Ak ste vynechali dávku Aclasty**
Čo najskôr sa spojte s vaším lekárom alebo nemocnicou, aby ste si dohodli ďalšiu návštevu.

**Pred ukončením liečby Aclastou**
Ak zvažujete ukončenie liečby Aclastou, príďte na najbližšiu dohodnutú návštevu a porozprávajte sa o tom so svojím lekárom. Lekár vám poradí a rozhodne, ako dlho by ste sa mali liečiť Aclastou.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky spojené s prvou infúziou sú veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 30 % pacientov), ale sú menej časté po ďalších infúziách. Väčšina vedľajších účinkov, napríklad horúčka a zimnica, bolesť svalov alebo kĺbov a bolesť hlavy, sa vyskytne počas prvých troch dní po podaní dávky Aclasty. Príznaky bývajú zvyčajne mierne až stredne závažné a ustúpia do troch dní. Váš lekár vám môže odporučiť slabší liek proti bolesti, napríklad ibuprofén alebo paracetamol na zmiernenie týchto vedľajších účinkov. Pravdepodobnosť výskytu týchto vedľajších účinkov pri ďalších dávkach Aclasty klesá.

**Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné**
Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)
Nepravidelný srdcový rytmus (fibrilácia predsiení) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali Aclastu na liečbu postmenopauzálnej osteoporózy. V súčasnosti nie je jasné, či tento nepravidelný srdcový rytmus vyvoláva Aclasta, ale ak sa u vás objavia takéto prejavy po podaní Aclasty, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)
Opuch, sčervenanie, bolesť a svrbenie očí alebo citlivosť očí na svetlo.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 000 ľudí)
Ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Bolesť v ústach a/alebo čeľusti, opuch alebo nehojace sa boľavé miesta v ústach alebo na čeľusti, výtok, strata citlivosti alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba; môžu to byť príznaky poškodenia čeľustnej kosti (osteonekróza). Ak sa u vás objavia takéto príznaky počas liečby Aclastou alebo po skončení liečby, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi a zubnému lekárovi.

Môžu sa vyskytnúť poruchy funkcie obličiek (napríklad znížená tvorba moču). Lekár vám má vyšetriť krv, aby skontroloval funkciu vašich obličiek pred každou dávkou Aclasty. Je dôležité, aby ste podľa pokynov lekára vypili najmenej 2 poháre tekutín (napríklad vody) počas niekoľkých hodín pred podaním Aclasty.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite sa spojte so svojím lekárom.

**Aclasta môže vyvolať aj ďalšie vedľajšie účinky**
Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)
Horúčka

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)
Bolesť hlavy, závraty, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť svalov, bolesť kostí a/alebo kĺbov, bolesť v chrbte, ramenách alebo nohách, príznaky podobné chrípke (napríklad únava, zimnica, bolesť kĺbov a svalov), zimnica, pocit únavy a ľahostajnosti, slabosť, bolesť, pocit choroby, opuch a/alebo bolesť v mieste podania infúzie.

U pacientov s Pagetovou chorobou boli hlásené prejavy spôsobené nízkou hladinou vápnika v krvi, napríklad svalové kŕče, strata citlivosti alebo pocit mravčenia, najmä v oblasti okolo úst.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)
Chrípka, infekcie horných dýchacích ciest, pokles počtu červených krviniek, strata chuti do jedenia, nespavosť, ospalosť, ktorá sa môže spájať so zhoršenou pozornosťou a bdelosťou, pocit mravčenia alebo znížená citlivosť, mimoriadna únava, chvenie, dočasná strata vedomia, infekcia alebo podráždenie alebo zápal očí spojený s bolestivosťou a sčervenaním, pocit závratu, zvýšený krvný tlak, nával tepla, kašeľ, dýchavičnosť, žalúdočná nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha, suchosť v ústach, pálenie záhy, kožné vyrážky, nadmerné potenie, svrbenie, sčervenanie kože, bolesť šije, stuhnutosť svalov, kostí a/alebo kĺbov, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesť v pleciach, bolesť hrudných svalov a hrudníka, zápal kĺbov, svalová slabosť, abnormálne výsledky testov funkcie obličiek, časté močenie, opuch rúk, členkov a chodidiel, smäd, bolesť zubov, poruchy vnímania chuti.

Zriedkavé (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí)
Zriedkavo sa môže vyskytnúť nezvyčajná zlomenina stehnovej kosti, hlavne u pacientov, ktorí dostávajú dlhodobú liečbu osteoporózy. Ak sa u vás objaví bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, bedre alebo v slabine, spojte sa so svojím lekárom, pretože to môže byť včasný príznak možnej zlomeniny stehnovej kosti. Nízka hladina fosfátu v krvi.

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Závažné alergické reakcie vrátane závratov a ťažkostí s dýchaním, opuch najmä tváre a hrdla, pokles krvného tlaku, odvodnenie následkom reakcií akútnej fázy (prejavov po podaní lieku, napríklad horúčky, vracania a hnačky).

**Hlásenie vedľajších účinkov**
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Aclastu

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Aclastu.

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP.
- Neotvorená fľaša nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Po otvorení fľaše sa má liek okamžite použiť, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C - 8°C. Schladený roztok nechajte pred podaním zohriať na izbovú teplotu.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**Čo Aclasta obsahuje**

- Liečivo je kyselina zoledrónová. Každá fľaša so 100 ml roztoku obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
  Jeden ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
- Ďalšie zložky sú manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

**Ako vyzerá Aclasta a obsah balenia**

Aclasta je číry a bezfarebný roztok. Je dostupná v 100 ml plastových fľašiach ako infúzny roztok pripravený na použitie. Dodáva sa v baleniach obsahujúcich jednu fľašu ako jednotlivé balenie, alebo v multibaleniach zložených z piatich balení, z ktorých každé obsahuje jednu fľašu. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

**Česká republika**
Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@ sandoz.com

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

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

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

**Magyarország**
Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

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

**Deutschland**
Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

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

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

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

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

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

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

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

**Norge**
Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

## INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov (pozri časť 3):

### Ako pripraviť a podať Aclastu

- Aclasta 5 mg infúzny roztok je pripravený na použitie.

Len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Aclasta sa nesmie miešať alebo podať intravenózne so žiadnym iným liekom a musí sa podať konštantnou rýchlosťou cez osobitnú infúznu súpravu s odvzdušnením. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Aclasta nesmie prísť do styku so žiadnymi roztokmi obsahujúcimi vápnik. Ak je roztok schladený, nechajte ho pred podaním zohriať na izbovú teplotu. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy. Infúzia sa musí riadiť štandardnou medicínskou praxou.

### Ako uchovávať Aclastu

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP.
- Neotvorená fľaša nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Po otvorení fľaše sa má liek okamžite použiť, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C - 8°C. Schladený roztok nechajte pred podaním zohriať na izbovú teplotu.