

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Aclasta 5 mg raztopina za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena platenka s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

1 ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze

- pri postmenopavzalnih ženskah,
- pri odraslih moških,

s povečanim tveganjem za zlome, vključno s tistimi z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi.

Zdravljenje osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi

- pri postmenopavzalnih ženskah,
- pri odraslih moških,

pri katerih obstaja povečano tveganje za zlom.

Zdravljenje Pagetove bolezni kosti pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Preden bolniki dobijo zdravilo Aclasta, morajo biti primerno hidrirani. To je posebno pomembno za starejše (stare 65 let ali več) in za bolnike, ki jemljejo tudi diuretike.

Skupaj z dajanjem zdravila Aclasta se priporoča zadostno uživanje kalcija in vitamina D.

#### Osteoporoza

Za zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze, osteoporoze pri moških in osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi je priporočen odmerek ena intravenska infuzija s 5 mg zdravila Aclasta enkrat na leto.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Aclasta je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Pri bolnikih z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi je priporočeno dati infuzijo zdravila Aclasta najmanj dva tedna po oskrbi zloma kolka (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih z nedavnim zlomom kolka

po lažji poškodbi je pred prvo infuzijo zdravila Aclasta priporočen večji začetni odmerek vitamina D 50.000 do 125.000 i.e. peroralno ali intramuskularno.

#### Pagetova bolezen

Za zdravljenje Pagetove boleznj smejo zdravilo Aclasta predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove boleznj kosti. Priporočen odmerek je ena intravenska infuzija s 5 mg zdravila Aclasta. Pri bolnikih s Pagetovo boleznijo je zelo priporočeno zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, in sicer dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zdravila Aclasta (glejte poglavje 4.4).

Ponovno zdravljenje Pagetove boleznj: Po začetnem zdravljenju Pagetove boleznj z zdravilom Aclasta opažajo pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje, obdobje dolgotrajne remisije. Ponovno zdravljenje Pagetove boleznj kosti pomeni dodatno intravensko infuzijo zdravila Aclasta 5 mg eno leto ali več po začetnem zdravljenju bolnikov, pri katerih pride do ponovitve boleznj. O ponovnem zdravljenju Pagetove boleznj je na voljo omejeno število podatkov (glejte poglavje 5.1).

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

Zdravilo Aclasta je kontraindicirano pri bolnikih z očistkom kreatinina < 35 ml/min (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za bolnike z očistkom kreatinina  $\geq$  35 ml/min ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

##### *Bolniki z jetrno okvaro*

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

##### *Starejši ( $\geq$ 65 let)*

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno, ker so vrednosti biološke uporabnosti, porazdelitve in izločanja iz telesa pri starejših bolnikih in mlajših preiskovancih podobne.

##### *Pediatrična populacija*

Zdravila Aclasta se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let. O uporabi pri otrocih, ki so stari manj kot 5 let, ni na voljo nobenih podatkov. Trenutno razpoložljivi podatki o uporabi pri otrocih, ki so stari od 5 do 17 let, so opisani v poglavju 5.1.

#### Način uporabe

##### *intravenska uporaba*

Zdravilo Aclasta se aplicira prek infuzijskega sistema s prezračevanjem in sicer počasi s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Za informacije o infundiranju zdravila Aclasta glejte poglavje 6.6.

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Aclasta, je treba izročiti Navodilo za uporabo in Opozorilno kartico za bolnika.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino, katerega od difosfonatov ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s hipokalcemijo (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara ledvic z očistkom kreatinina < 35 ml/min (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Ledvična funkcija

Uporaba zdravila Aclasta pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 35$  ml/min) je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za odpoved ledvic pri tej populaciji.

Po odmerjanju zdravila Aclasta so opažali okvare ledvic (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z drugimi dejavniki tveganja, kar vključuje višjo starost bolnika, sočasno uporabo nefrotoksičnih zdravil, diuretičnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5) ali dehidracijo po odmerjanju zdravila Aclasta. Okvaro ledvic so pri bolnikih opažali po prejemu enkratnega odmerka. Pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic ali s katerim od zgoraj navedenih dejavnikov tveganja je redko prišlo do ledvične odpovedi, zaradi katere bi bila potrebna dializa ali bi se končala s smrtjo.

Da bi zmanjšali tveganje za neželene učinke na ledvice je treba upoštevati naslednje previdnostne ukrepe:

- Pred vsakim odmerjanjem zdravila Aclasta je treba izračunati očistek kreatinina glede na dejansko telesno maso po Cockcroft-Gaultovi formuli.
- Pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic je lahko prehodno zvišanje koncentracije kreatinina v serumu bolj izrazito.
- Pri bolnikih s povečanim tveganjem je treba razmisliti o spremljanju koncentracije kreatinina v serumu.
- Pri sočasni uporabi zdravila Aclasta z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).
- Pred odmerjanjem zdravila Aclasta morajo biti bolniki, zlasti starejši in tisti, ki jemljejo diuretike, primerno hidrirani.
- Posamezen odmerek zdravila Aclasta ne sme presežati 5 mg, infuzija pa mora trajati najmanj 15 minut (glejte poglavje 4.2).

### Hipokalcemija

Že obstoječo hipokalcemijo je treba zdraviti z zadostnim vnosom kalcija in vitamina D še pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Aclasta (glejte poglavje 4.3). Učinkovito je treba zdraviti tudi druge motnje presnove elektrolitov (kot sta zmanjšano delovanje obščitnic in okvarjena absorpcija kalcija v črevesju). Zdravniki naj pretehtajo potrebo po kliničnem spremljanju teh bolnikov.

Povečana pregradnja kosti je značilnost Pagetove bolezni kosti. Zaradi hitrega začetka delovanja zoledronske kisline na pregradnjo kosti se utegne razviti prehodna hipokalcemija, ki je včasih simptomatska in ki je navadno najbolj izražena v prvih 10 dneh po infuziji zdravila Aclasta (glejte poglavje 4.8).

Skupaj z dajanjem zdravila Aclasta je priporočeno zadostno uživanje kalcija in vitamina D. Poleg tega je bolnikom s Pagetovo boleznijo zelo priporočljivo zagotoviti zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zdravila Aclasta (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba poučiti o simptomih hipokalcemije in jim med obdobjem tveganja nuditi ustrezno klinično spremljanje. Bolnikom s Pagetovo boleznijo je priporočljivo izmeriti koncentracijo kalcija v serumu pred infuzijo zdravila Aclasta.

Pri bolnikih, ki jemljejo difosfonate, vključno z zoledronsko kislino, so redko poročali o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so bolnike občasno onesposobile (glejte poglavje 4.8).

### Osteonekroza čeljusti

O osteonekrozi čeljusti so poročali pri bolnikih, ki so zaradi osteoporoze prejeli zdravilo Aclasta

(zoledronsko kislino) po začetku trženja zdravila (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi poškodbami mehkih tkiv v ustih je treba začetek zdravljenja oziroma ponovno aplikacijo zdravila odložiti. Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Aclasta priporočeno opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Za oceno tveganja za razvoj osteonekroze čeljusti pri bolniku je treba upoštevati naslednje dejavnike:

- moč delovanja zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje pri močnejših zdravilih), način vnosa (tveganje je večje pri parenteralnem vnosu) in kumulativni odmerek danih zaviralcev resorpcije kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje zobne proteze, bolezen zob v anamnezi, invazivni zobozdravstveni posegi, na primer ekstrakcija zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zoledronsko kislino skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine, otekline, slabo celjenje ustnih razjed ali vnetje, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri izvajanju invazivnih zobozdravstvenih posegov, povsem pa se jim je treba izogniti v času blizu termina odmerjanja zoledronske kisline.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljusti, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljusti. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zoledronsko kislino, dokler se stanje ne izboljša in dokler se ne zmanjša vpliv vpletenih dejavnikov tveganja, če je to mogoče doseči.

#### Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

Pri zdravljenju z bisfosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo bisfosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

#### Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

## Reakcije akutne faze

Opazali so razvoj reakcij akutne faze oziroma simptomov po odmerjanju zdravila, kot so zvišana telesna temperatura, mialgija, gripi podobni simptomi, artralgija in glavobol, ki so se večinoma pojavili v prvih treh dneh po odmerjanju zdravila Aclasta.

Reakcije akutne faze so v nekaterih primerih lahko resne ali dolgotrajne. Incidenco simptomov po odmerjanju je mogoče znižati z dajanjem paracetamola ali ibuprofena kmalu po odmerjanju zdravila Aclasta. Poleg tega je priporočljivo zdravljenje odložiti, če je bolnik klinično nestabilen zaradi akutnega zdravstvenega stanja in bi reakcija akutne faze lahko predstavljala resen problem (glejte poglavje 4.8).

## Splošno

Za onkološke indikacije so na voljo druga zdravila, ki kot zdravilno učinkovino vsebujejo zoledronsko kislino. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Aclasta, ne smejo sočasno prejemati omenjenih zdravil oziroma katerega od drugih difosfonatov, saj ni znano, kako navedena zdravila delujejo v kombinaciji.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100-mililitrsko vialo zdravila Aclasta, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Zoledronska kislina se sistemsko ne presnavlja ter *in vitro* ne vpliva na encime citokroma P450 pri človeku (glejte poglavje 5.2). Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine plazme (vezana je približno v 43-55 %), zato interakcije, ki se kažejo kot izrinjanje zdravil pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

Zoledronska kislina se izloča iz telesa skozi ledvice. Kadar uporabljamo zoledronsko kislino skupaj z zdravili, ki lahko znatno vplivajo na delovanje ledvic (npr. z aminoglikozidi ali diuretiki, ki lahko povzročijo dehidracijo), je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvaro ledvic lahko pride do povečane sistemske izpostavljenosti spremljajočim zdravilom, ki se izločajo predvsem preko ledvic.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Uporaba zdravila Aclasta ni priporočena pri ženskah v rodni dobi.

#### Nosečnost

Uporaba zdravila Aclasta v nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije z zoledronsko kislino pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, med drugim tudi malformacije (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

#### Dojenje

Uporaba zdravila Aclasta v času dojenja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko pri ljudeh.

#### Plodnost

Neželene učinke zoledronske kisline na plodnost generacije staršev in prve generacije potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega framakološkega delovanja, domnevno zaradi

zaviranja mobilizacije kalcija iz kosti, ki ga povzroča proučevano zdravilo. To je v obdobju okrog poroda povzročalo hipokalcemijo (kar je značilno za celo skupino difosfonatov), distocijo in predčasno prekinitev študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče ugotavljati dejanskega vpliva zdravila Aclasta na plodnost pri ljudeh.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni učinki, kot je na primer omotičnost, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Deleži vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, so bili po prvi infuziji 44,7 %, po drugi infuziji 16,7 %, po tretji infuziji pa 10,2 %. Po prvi infuziji so bile incidence posameznih neželenih učinkov naslednje: zvišana telesna temperatura (17,1 %), mialgija (7,8 %), gripi podobna bolezen (6,7 %), artralgija (4,8 %) in glavobol (5,1 %), glejte "reakcije akutne faze" spodaj.

##### Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki v preglednici 1 so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### Preglednica 1

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<i>občasni</i>	gripa, nazofaringitis
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<i>občasni</i>	anemija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<i>pogostnost neznana**</i>	preobčutljivostne reakcije, vključno z redkimi primeri bronhospazma, urtikarije in angioedema in z zelo redkimi primeri anafilaktične reakcije/šoka
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<i>pogosti občasni redki</i>	hipokalcemija* zmanjšan apetit hipofosfatemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	<i>občasni</i>	nespečnost
<b>Bolezni živčevja</b>	<i>pogosti občasni</i>	glavobol, omotičnost letargija, parestezija, somnolenca, tremor, sinkopa, motnje okušanja
<b>Očesne bolezni</b>	<i>pogosti občasni redki neznana**</i>	očesna hiperemija konjunktivitis, bolečina v očesu uveitis, episkleritis, iritis vnetje beločnice in vnetje obočesnih tkiv
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	<i>občasni</i>	vrtočlavlava
<b>Srčne bolezni</b>	<i>pogosti občasni</i>	atrijska fibrilacija palpitacije
<b>Žilne bolezni</b>	<i>občasni neznana**</i>	hipertenzija, navali rdečice hipotenzija (pri nekaterih od teh bolnikov so bili že prej prisotni dejavniki tveganja)
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<i>občasni</i>	kašelj, dispneja

<b>Bolezni prebavil</b>	<i>pogosti</i> <i>občasni</i>	navzea, bruhanje, driska dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, obstipacija, suha usta, vnetje požiralnika, zobobol, gastritis <sup>#</sup>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<i>občasni</i>	izpuščaj, čezmerno znojenje, srbenje, rdečina
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<i>pogosti</i>	mialgija, artralgijska bolečina v kosteh, bolečina v hrbtu, bolečina v okončinah
	<i>občasni</i>	bolečina v vratu, mišičnoskeletna okorelost, otekanje sklepov, mišični spazmi, mišičnoskeletna bolečina v prsni koši, mišičnoskeletna bolečina, okorelost sklepov, artritis, šibkost mišic
	<i>redki</i>	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice† (za difosfonate značilen neželeni učinek)
	<i>zelo redki</i> <i>neznana**</i>	osteonekroza zunanega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov) osteonekroza čeljusti (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavka Učinki po skupinah)
<b>Bolezni sečil</b>	<i>občasni</i>	zvišana koncentracija kreatinina v krvi, polakisurija, proteinurija
	<i>neznana**</i>	okvara ledvic; pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z drugimi dejavniki tveganja, kot so višja starost bolnika, sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil, diuretičnega zdravljenja ali dehidracija v času po infuziji, so poročali o redkih primerih odpovedi ledvic, pri kateri je potrebna dializa, in redkih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavka Učinki po skupinah)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<i>zelo pogosti</i> <i>pogosti</i>	zvišana telesna temperatura gripi podobna bolezen, mrzlica, utrujenost, astenija, bolečine, splošno slabo počutje, reakcija na mestu injiciranja
	<i>občasni</i>	periferni edemi, žeja, reakcija akutne faze vnetja, nekardiogena bolečina v prsnem košu
	<i>neznana**</i>	dehidracija zaradi reakcij akutne faze (simptomov po odmerjanju, kot so zvišana telesna temperatura, bruhanje in diareja)
<b>Preiskave</b>	<i>pogosti</i>	zvišana koncentracija C-reaktivnega proteina
	<i>občasni</i>	znižana koncentracija kalcija v krvi

# pri bolnikih, ki so sočasno jemali glukokortikoide

\* pogosti samo pri Pagetovi bolezni

\*\* na podlagi poročil v obdobju po prihodu zdravila na trg; pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

† ugotovljeno z izkušnjami v obdobju po prihodu zdravila na trg.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Atrijska fibrilacija

V študiji HORIZON – študiji pomembnih zlomov (Pivotal Fracture Trial [PFT], glejte poglavje 5.1) je bila skupna incidenca atrijske fibrilacije pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Aclasta, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnikov), pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnikov). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen učinek, je bil pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Aclasta, višji (1,3 %) (pri 51 od 3.862 bolnikov) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,6 %) (pri 22 od 3.852 bolnikov). Mehanizem, na katerem temelji višja incidenca atrijske fibrilacije, ni znan. V študijah osteoporoze (v PFT, v študiji HORIZON – študiji ponovnih zlomov (Recurrent Fracture Trial [RFT]) sta bili združeni incidenti atrijske fibrilacije primerljivi med zdravilom Aclasta (2,6 %) in placebom (2,1 %). Združeni incidenti atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, sta bili 1,3 % pri zdravilu Aclasta in 0,8 % pri placebu.

### Učinki po skupinah

#### *Okvara ledvic*

Zoledronske kisline povezujejo z okvaro ledvic ki se kaže kot poslabšanje delovanja ledvic (zvišanje koncentracije kreatinina v serumu) in v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Po uporabi zoledronske kisline so opazili okvaro ledvic, posebno pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z dodatnimi dejavniki tveganja (npr. višja starost bolnika, onkološki bolniki s kemoterapijo, spremljajoča nefrotoksična zdravila, spremljajoče diuretično zdravljenje, huda dehidracija). Večina teh bolnikov je prejela odmerek 4 mg vsake 3-4 tedne, Težave pa so opazili tudi pri bolnikih po enem samem odmerku.

V kliničnih preskušanjih pri osteoporozi sta bili v treh letih sprememba očistka kreatinina (ki so jo merili enkrat letno pred odmerjanjem) in incidenca odpovedi ter okvare ledvic primerljivi med skupinama z zdravilom Aclasta in s placebom. V prvih 10 dneh po odmerjanju je prišlo do prehodnega zvišanja koncentracije kreatinina v serumu pri 1,8 % bolnikov v skupini z zdravilom Aclasta v primerjavi z 0,8 % bolnikov v skupini s placebom.

#### *Hipokalcemija*

V kliničnih preskušanjih pri osteoporozi je pri 0,2 % bolnikov prišlo do opaznega znižanja koncentracij kalcija v serumu (manj kot 1,87 mmol/l) po aplikaciji zdravila Aclasta. Simptomatskih primerov hipokalcemije niso opazili.

V preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni so opazili simptomatsko hipokalcemijo pri približno 1 % bolnikov, pri katerih je tudi izzvenela.

Na podlagi laboratorijskih preiskav so ugotovili, da je do prehodnega asimptomatskega znižanja koncentracij kalcija pod okvir normalnih referenčnih vrednosti (pod 2,10 mmol/l) prišlo pri 2,3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Aclasta v obsežnem kliničnem preskušanju, v primerjavi z 21 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Aclasta v preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni. Pogostnost hipokalcemije je bila pri nadaljnjih infuzijah precej nižja.

V preskušanju zdravljenja postmenopavzalne osteoporoze, v preskušanju preventive kliničnih zlomov po zlomu kolka in v preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni so vsi bolniki prejeli ustrezne dodatke vitamina D in kalcija (glejte tudi poglavje 4.2). V preskušanju preventive kliničnih zlomov po nedavnem zlomu kolka niso rutinsko merili koncentracij vitamina D, vendar je večina bolnikov pred aplikacijo zdravila Aclasta prejela večji začetni odmerek vitamina D (glejte poglavje 4.2).

#### *Lokalne reakcije*

V obsežnem kliničnem preskušanju so poročali o lokalnih reakcijah, kot so rdečina, oteklina in/ali bolečina (0,7 %), po odmerjanju zoledronske kisline.

#### *Osteonekroza čeljusti*

O osteonekrozi čeljusti so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, vključno z zoledronske kisline (glejte poglavje 4.4). V obsežnem kliničnem

preskušanju s 7.736 bolniki so o osteonekrozi čeljusti poročali pri enem bolniku, ki je prejel zdravilo Aclasta, in pri enem bolniku, ki je prejel placebo. O osteonekrozi čeljusti so poročali tudi v okviru uporabe v času trženja zdravila Aclasta.

#### *Reakcije akutne faze*

Skupni odstotki bolnikov, ki so po odmerjanju zdravila Aclasta navajali reakcije akutne faze oziroma simptome po odmerjanju zdravila (vključno z resnimi primeri), so naslednji (pogostnosti po podatkih iz študije zdravljenja postmenopavzalne osteoporoze): zvišana telesna temperatura (18,1 %), mialgija (9,4 %), gripi podobni simptomi (7,8 %), artralgijska (6,8 %) in glavobol (6,5 %). Ti simptomi so se večinoma pojavljali v prvih 3 dneh po odmerjanju zdravila Aclasta, večinoma so bili blago do zmerno izraženi in so izzveneli v treh dneh od takrat, ko so se pojavili. Pri nadaljnjih letnih odmerjanjih zdravila Aclasta se je incidenca teh simptomov zmanjševala. V manjši študiji so bili odstotki bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, nižji (po prvi infuziji 19,5 %, po drugi infuziji 10,4 % in po tretji 10,7 %), pri čemer so za preprečevanje neželenih učinkov uporabljali profilaktična zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem so omejene. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih, je treba skrbno spremljati. Klinično pomembno hipokalcemijo, ki je posledica prevelikega odmerka, lahko odpravimo z dodatkom peroralnega kalcija ali intravensko infuzijo kalcijevega glukonata ali z obema.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati, oznaka ATC: M05BA08

#### Mehanizem delovanja

Zoledronska kislina spada v skupino difosfonatov, ki vsebujejo dušik, in deluje primarno na kost. Je zaviralec resorpcije kosti, ki jo povzročajo osteoklasti.

#### Farmakodinamični učinki

Difosfonati delujejo selektivno na kosti zaradi svoje velike afinitete do mineralizirane kosti.

Najbolj pomembno molekularno ciljno mesto zoledronske kisline v osteoklastu je encim farnezil pirofosfat-sintaza. Dolgotrajno delovanje zoledronske kisline je mogoče pripisati veliki vezavni afiniteti do aktivnega mesta na farnezil pirofosfat-sintazi in močni vezavni afiniteti do kostnih mineralov.

Zdravljenje z zdravilom Aclasta je hitro znižalo stopnjo pregradnje kosti z zvišanih postmenopavzalnih vrednosti; koncentracije označevalcev resorpcije so bile najnižje po 7 dneh, koncentracije označevalcev nastajanja kosti pa po 12 tednih. Po tem so se koncentracije kostnih označevalcev stabilizirale v premenopavzalnem okviru. Pri ponovljenem odmerjanju enkrat letno ni prišlo do progresivnega zniževanja koncentracij označevalcev pregradnje kosti.

## Klinična učinkovitost pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze (PFT)

Učinkovitost in varnost zdravila Aclasta 5 mg na leto 3 leta zapored so dokazali pri postmenopavzalnih ženskah (7.736 ženskah, starih 65-89 let), ki so imele: bodisi vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice  $\leq -1,5$ , pri tem pa prisotna vsaj dva manjša zloma ali en srednje hud zlom vretenca, ali pa vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice  $\leq -2,5$  z znaki prisotnega enega ali več zlomov vretenc ali brez njih. 85 % bolnic prej še ni prejemale difosfonatov. Ženske, ki so jih pregledovali glede zlomov vretenc, niso sočasno prejemale zdravil za zdravljenje osteoporoze, ki so jih sicer lahko prejemale tiste ženske, ki so jih pregledovali samo glede zlomov kolka in kliničnih zlomov. Sočasno zdravljenje osteoporoze je vključevalo: kalcitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonsko nadomestno zdravljenje, tibolon; uporaba drugih difosfonatov pri tem ni bila dovoljena. Vse ženske so prejemale dodatke 1.000 do 1.500 mg elementarnega kalcija in vitamina D v odmerkih 400 do 1.200 i.e. dnevno.

### Učinek na morfometrično opredeljene zlome vretenc

Zdravilo Aclasta je statistično značilno znižalo incidenco enega ali več novih zlomov vretenc tako v obdobju treh let kot tudi že po enem letu opazovanja (glejte preglednico 2).

### **Preglednica 2 Pregled učinkovitosti glede zlomov vretenc po 12, 24 in 36 mesecih**

Izid	Aclasta (%)	placebo (%)	absolutno znižanje odstotka zlomov % (IZ)	relativno znižanje odstotka zlomov % (IZ)
vsaj en nov zlom vretenca (v prvem letu)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
vsaj en nov zlom vretenca (v prvih dveh letih)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
vsaj en nov zlom vretenca (v prvih treh letih)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

Pri bolnikih, ki so bili stari 75 let ali starejši in so prejemale zdravilo Aclasta, je bilo tveganje za zlome vretenc za 60 % manjše v primerjavi z bolniki, ki so prejemale placebo (p<0,0001).

### Učinek na zlome kolkov

Zdravilo Aclasta je pokazalo stalen učinek v obdobju 3 let, kar je omogočilo 41-odstotno znižanje tveganja za zlom kolkov (95 % IZ: 17 % do 58 %). Delež zlomov kolka je bil 1,44 % v skupini z zdravilom Aclasta v primerjavi z 2,49 % v skupini s placebom. Zmanjšanje tveganja je bilo 51-odstotno v skupini bolnikov, ki še niso jemali difosfonatov, in 42-odstotno pri bolnikih, ki so lahko sočasno jemali druga zdravila za zdravljenje osteoporoze.

### Učinek na vse klinične zlome

Vsi klinični zlomi so bili dokazani radiografsko in/ali na podlagi kliničnih znakov. Pregled izsledkov je prikazan v preglednici 3.

**Preglednica 3 Primerjava incidenc ključnih kliničnih zlomov med obema načinoma zdravljenja v obdobju 3 let**

Izid	Aclasta (N=3.875) delež dogodkov (%)	placebo (N=3.861) delež dogodkov (%)	absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
katerikoli klinični zlom (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
klinični zlom vretenca (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
nevretenčni zlom (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*

\*vrednost  $p < 0,001$ , \*\*vrednost  $p < 0,0001$   
 (1) brez zlomov prstov rok in nog ter zlomov na področju obraza  
 (2) vključno s kliničnimi zlomi prsnih in ledvenih vretenc

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

Zdravilo Aclasta je statistično značilno povečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice, kolka in distalnega dela koželjnice v primerjavi s placebom po vseh obdobjih opazovanja (po 6, 12, 24 in 36 mesecih). Zdravljenje z zdravilom Aclasta je v obdobju 3 let zvečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 6,7 %, celotnega kolka za 6,0 %, vratu stegenice za 5,1 % in distalnega dela koželjnice za 3,2 % v primerjavi s placebom.

Histologija kosti

Eno leto po tretjem letnem odmerku so 152 postmenopavzalnim bolnicam z osteoporozo, ki so se zdravile z zdravilom Aclasta (N=82) oziroma s placebom (N=70), opravili biopsijo kosti iz grebena črevnice (crista iliaca). Histomorfometrična analiza je pokazala 63 % zmanjšanje pregradnje kosti. Pri bolnicah, ki so se zdravile z zdravilom Aclasta, niso odkrili osteomalacije, fibroze kostnega mozga ali tvorbe retikularne kostnine. Označevanje s tetraciklini je bilo mogoče odkriti v vseh 82 biopsijskih vzorcih bolnic, ki so bile zdravljene z zdravilom Aclasta z izjemo enega vzorca. Analiza s pomočjo mikroročunalniške tomografije ( $\mu$ CT) je pokazala povečan volumen trabekularne kostnine in ohranjeno trabekularno strukturo kosti pri bolnicah, ki so se zdravile z zdravilom Aclasta, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo.

Označevalci pregradnje kosti

V celotnem poteku študije so podskupinam, ki so zajemale od 517 do 1.246 bolnic, v rednih intervalih pregledovali kostno specifično alkalno fosfatazo (bone specific alkaline phosphatase - BSAP), N-končni propeptid kolagena tipa I (N-terminal propeptide of type I collagen - PINP) v serumu in beta C-telopeptide (b-CTx). Zdravljenje z odmerkom zdravila Aclasta 5 mg na leto je statistično značilno znižalo koncentracijo kostno specifične alkalne fosfataze po 12 mesecih za 30 % glede na izhodišče. Znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 28 % pod izhodiščnimi vrednostmi. Koncentracije N-končnega propeptida kolagena tipa I so se po 12 mesecih statistično značilno znižale za 61 % od izhodiščnih vrednosti, znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 52 % pod izhodiščnimi vrednostmi. Koncentracije beta C-telopeptida so se po 12 mesecih statistično značilno znižale za 61 % od izhodiščnih vrednosti, znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 55 % pod izhodiščnimi vrednostmi. V celotnem obdobju so bile ob koncu vsakega leta koncentracije označevalcev pregradnje kosti v okviru premenopavzalnih vrednosti. Ponovljeno odmerjanje ni povzročalo nadaljnega zniževanja koncentracij označevalcev pregradnje kosti.

Učinek na telesno višino

V triletni študiji osteoporoze so enkrat na leto s stadiometrom izmerili telesno višino. V skupini z zdravilom Aclasta je bilo zniževanje telesne višine za približno 2,5 mm manjše kot v skupini s placebom (95 % IZ: 1,6 mm, 3,5 mm) [ $p < 0,0001$ ].

Število dni nezmožnosti

Zdravilo Aclasta je v primerjavi s placebom statistično značilno znižalo povprečno število dni z omejeno aktivnostjo zaradi bolečin v hrbtu za 17,9 dni in število dni, v katerih je zaradi bolečin v hrbtu potreben počitek v postelji, za 11,3 dni. Poleg tega je v primerjavi s placebom statistično

značilno znižalo povprečno število dni z omejeno aktivnostjo zaradi zlomov za 2,9 dni in število dni, v katerih je zaradi zlomov potreben počitek v postelji, za 0,5 dni (v vseh primerih  $p < 0,01$ ).

#### Klinična učinkovitost pri zdravljenju osteoporoze pri bolnikih s povečanim tveganjem za zlome po nedavnem zlomu kolka (RFT)

Incidenca kliničnih zlomov, vključno z zlomi vretenc, nevretenčnimi zlomi in zlomi kolka, so vrednotili pri 2.127 moških in ženskah, starih 50-95 let (povprečna starost 74,5 let) z nedavnim (v okviru 90 dni) zlomom kolka po lažji poškodbi, ki so jih opazovali povprečno 2 leti med zdravljenjem s študijskim zdravilom Aclasta. Približno 42 % bolnikov je imelo vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice pod -2,5 in približno 45 % bolnikov je imelo vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice nad -2,5. Zdravilo Aclasta so prejeli enkrat na leto, dokler ni vsaj pri 211 bolnikih v študiji prišlo do dokazanega kliničnega zloma. Koncentracij vitamina D niso merili rutinsko, vendar je večina bolnikov 2 tedna pred infuzijo prejela večji začetni odmerek vitamina D (50.000 do 125.000 i.e. peroralno ali intramuskularno). Vsi preiskovanci so prejeli dodatke 1.000 do 1.500 mg elementarnega kalcija in 800 do 1.200 i.e. vitamina D na dan. Petindevetdeset odstotkov bolnikov je prejelo infuzijo dva ali več tednov po oskrbi zloma kolka, pri tem je bil mediani čas odmerjanja infuzije približno šest tednov po oskrbi zloma kolka. Primarna spremenljivka za oceno učinkovitosti je bila incidenca kliničnih zlomov v celotnem poteku študije.

#### Učinek na vse klinične zlome

Stopnje incidenc ključnih kliničnih zlomov so prikazane v preglednici 4.

#### **Preglednica 4 Primerjava incidenc ključnih kliničnih zlomov med obema načinoma zdravljenja**

Izid	Aclasta (N=1.065) delež dogodkov (%)	placebo (N=1.062) delež dogodkov (%)	absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
katerikoli klinični zlom (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
klinični zlom vretenca (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
nevretenčni zlom (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*vrednost $p < 0,05$ , **vrednost $p < 0,01$ (1) brez zlomov prstov rok in nog ter zlomov na področju obraza (2) vključno s kliničnimi zlomi prsnih in ledvenih vretenc				

Študija ni bila načrtovana za oceno statistično značilnih razlik glede zlomov kolka, vendar so opažali trend v smeri zmanjševanja pogostosti novih zlomov kolka.

Umrljivost iz kateregakoli vzroka je bila 10 % v skupini, zdravljeni z zdravilom Aclasta (101 bolnik), v primerjavi s 13 % v skupini s placebom (141 bolnikov). To ustreza 28-odstotnemu zmanjšanju tveganja za umrljivost iz kateregakoli vzroka ( $p=0,01$ ).

Incidenca zakasnitve celjenja zloma kolka je bila primerljiva med skupinama z zdravilom Aclasta (34 [3,2 %]) oziroma s placebom (29 [2,7 %]).

#### Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

V študiji HORIZON-RFT je zdravljenje z zdravilom Aclasta ob vseh časih opazovanja pomembno povečalo mineralno gostoto kosti celotnega kolka in vratu stegenice v primerjavi s placebom. Zdravljenje z zdravilom Aclasta je po 24 mesecih v primerjavi s placebom povzročilo povečanje mineralne gostote kosti celotnega kolka za 5,4 % in vratu stegenice za 4,3 %.

#### Klinična učinkovitost pri moških

V študijo HORIZON-RFT so naključno izbrali 508 moških in 185 bolnikom so po 24 mesecih ocenili

mineralno gostoto kosti. Po 24 mesecih so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Aclasta, opazili pomembno 3,6-odstotno povečanje mineralne gostote kosti celotnega kolka, kar je podobno učinkom, ki so jih opazili pri postmenopavzalnih ženskah v študiji HORIZON-PFT. S študijo ni bilo mogoče pokazati zmanjšanja obsega kliničnih zlomov pri moških; incidenca kliničnih zlomov je bila pri moških, zdravljenih z zdravilom Aclasta, 7,5 % v primerjavi z 8,7 % pri uporabi placeba.

V drugi študiji z moškimi (študija CZOL446M2308) letna infuzija zdravila Aclasta ni bila slabša od tedenske uporabe alendronata glede odstotka spremembe mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice po 24 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

#### Klinična učinkovitost pri osteoporozi zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi

Učinkovitost in varnost zdravila pri zdravljenju in preprečevanju osteoporoze, do katere pride zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi, so ocenjevali v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, stratificirani, aktivno kontrolirani študiji z 833 moškimi in ženskami, starimi od 18 do 85 let (s povprečno starostjo 56,4 leta pri moških in 53,5 let pri ženskah), ki so peroralno jemali več kot 7,5 mg prednizona na dan (ali ekvivalent). Bolnike so stratificirali v dve podskupini glede na trajanje zdravljenja z glukokortikoidi pred randomizacijo ( $\leq 3$  mesece oziroma  $> 3$  mesece). Študija je trajala eno leto. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli bodisi zdravilo Aclasta v enkratni infuziji 5 mg ali risedronat v odmerku 5 mg enkrat na dan peroralno eno leto. Vsi bolniki so prejeli dodatke 1.000 mg elementarnega kalcija in 400 do 1.000 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost je bila dokazana, če se je pokazalo, da zdravilo Aclasta ni bilo slabše od risedronata glede odstotne spremembe mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, in sicer posebej v podskupini za zdravljenje in posebej v podskupini za preprečevanje osteoporoze. Bolniki so v letu, ko je potekala študija, večinoma nadaljevali zdravljenje z glukokortikoidi.

#### Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

Po 12 mesecih je bilo povečanje mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice in vratu stegenice statistično značilno večje v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Aclasta, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli risedronat (vse vrednosti  $p < 0,03$ ). V podskupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide več kot 3 mesece pred randomizacijo, je zdravilo Aclasta povečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 4,06 % v primerjavi z 2,71 % pri uporabi risedronata (z razliko povprečij: 1,36 %;  $p < 0,001$ ). V podskupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide 3 mesece ali manj pred randomizacijo, je zdravilo Aclasta povečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 2,60 % v primerjavi z 0,64 % pri uporabi risedronata (z razliko povprečij: 1,96 %;  $p < 0,001$ ). S študijo ni bilo mogoče pokazati manjše pogostosti kliničnih zlomov v primerjavi z uporabo risedronata. V skupini z zdravilom Aclasta je bila incidenca zlomov 8 v primerjavi z incidenco 7 v skupini z risedronatom ( $p=0,8055$ ).

#### Klinična učinkovitost pri zdravljenju Pagetove bolezni kosti

Zdravilo Aclasta so proučevali pri bolnicah in bolnikih, starejših od 30 let, z rentgenološko potrjeno primarno blago do zmerno Pagetovo boleznijo kosti (mediana aktivnost alkalne fosfataze v serumu je bila 2,6 do 3-krat večja od zgornje meje starostno specifičnega normalnega referenčnega območja v času vstopa v študijo).

Ena infuzija 5 mg zoledronske kisline se je izkazala za bolj učinkovito kot odmerek 30 mg risedronata na dan v 2 mesecih v dveh 6-mesečnih primerjalnih preskusih. Po 6 mesecih je zdravilo Aclasta pokazalo 96-odstotno (169/176) oziroma 89-odstotno odzivnost (156/176) oziroma pogostost normalizacije koncentracije serumske alkalne fosfataze (SAP) v primerjavi s 74 % (127/171) oziroma 58 % (99/171) pri risedronatu (v vseh primerih  $p < 0,001$ ).

V združenih rezultatih so po 6 mesecih za zdravilo Aclasta in risedronat ugotovili podobno zmanjšanje rezultatov ugotavljanja intenzivnosti bolečine in njenega oviranja vsakdanjih aktivnosti glede na izhodišče.

Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje v 6-mesečni osnovni študiji, so veljali za primerne za podaljšano spremljanje. Od 153 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Aclasta, in 115 bolnikov, zdravljenih z risedronatom, ki so bili vključeni v študijo podaljšanega opazovanja, je bil po povprečnem trajanju spremljanja 3,8 let od časa odmerjanja delež bolnikov, ki so zaključili svoje sodelovanje v podaljšanem obdobju opazovanja, ker so potrebovali ponovno zdravljenje (po presoji zdravnika), večji v skupini bolnikov, ki so prejeli risedronat, (48 bolnikov oziroma 41,7 %) kot v skupini bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino (11 bolnikov oziroma 7,2 %). Povprečen čas od začetnega zdravljenja do prekinitve sodelovanja v podaljšanem obdobju opazovanja zaradi potrebe po ponovnem zdravljenju Pagetove bolezni je bil daljši pri uporabi zoledronske kisline (7,7 let) kot pri uporabi risedronata (5,1 let).

Šest bolnikov, pri katerih je prišlo do terapevtskega odziva 6 mesecev po zdravljenju z zdravilom Aclasta, kasneje v obdobju podaljšanega spremljanja pa do recidiva bolezni, je ponovno prejelo zdravilo Aclasta, pri čemer je interval med začetnim in ponovnim zdravljenjem v povprečju znašal 6,5 let. Pri petih od teh šestih bolnikov je bila koncentracija alkalne fosfataze v serumu po 6 mesecih v okviru normalnih vrednosti (po principu zadnje izmerjene vrednosti prenesene naprej (Last Observation Carried Forward, LOCF)).

Histologijo kosti so ovrednotili pri 7 bolnikih s Pagetovo boleznijo 6 mesecev po zdravljenju s 5 mg zoledronske kisline. Rezultati biopsije kosti so pokazali, da je kost normalne kvalitete brez znakov okvare remodeliranja ali motenj mineralizacije. Dobljeni rezultati so se skladali z dokazi biokemijskih označevalcev normalizacije pregradnje kosti.

#### Pediatrična populacija

Randomizirano, dvojno slepo in s placebom kontrolirano študijo so izvedli pri pediatričnih bolnikih v starosti od 5 do 17 let, ki so prejeli glukokortikoide in so imeli zmanjšano mineralno gostoto kosti (vrednost Z mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice -0,5 ali manj) in zlom ob majhni poškodbi oziroma zaradi krhkosti kosti. Populacija bolnikov, ki so bili randomizirani v tej študiji (populacija z namenom zdravljenja, populacija ITT (ITT- *intention to treat*)), je vključevala bolnike z več podvrstami revmatičnih bolezni, bolnike z vnetno boleznijo črevesa ali z Duchennovo mišično distrofijo. Načrtovano je bilo, da bo v študijo vključenih 92 bolnikov, vendar so vključili in randomizirali samo 34 bolnikov, in sicer tako, da so eno leto prejeli bodisi zoledronsko kislino 0,05 mg/kg (največ 5 mg) z intravensko infuzijo dvakrat na leto ali placebo. Vsi bolniki so morali kot osnovno zdravljenje jemati vitamin D in kalcij.

Infundiranje zoledronske kisline je povzročilo povečanje povprečne razlike najmanjših kvadratov vrednosti Z mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice za 0,41 pri meritvi po 12 mesecih od izhodiščne vrednosti v primerjavi z uporabo placeba (95-odstotni interval zaupanja: 0,02, 0,81; 18 oziroma 16 bolnikov). Po 6 mesecih zdravljenja ni bilo opaziti nobenega vpliva na vrednost Z mineralne kostne gostote ledvene hrbtenice. Po 12 mesecih so v skupini z zoledronsko kislino opazali statistično značilno ( $p < 0,05$ ) nižje koncentracije treh označevalcev pregradnje kosti (N-končnega propeptida kolagena tipa I - P1NP, kostno specifične alkalne fosfataze - BSAP in navzkrižnega N-končnega telopeptida - NTX) kot v skupini s placebom. Po 6 in po 12 mesecih niso opazali statistično značilnih razlik celotne telesne mineralne gostote kosti (*total body bone mineral content*) med bolniki, ki so prejeli zoledronsko kislino, in tistimi, ki so prejeli placebo. Pri otrocih v dobi rasti skeleta ni jasnih dokazov, ki bi potrjevali obstoj povezave med spremembami mineralne gostote kosti in preprečevanjem zlomov.

V skupini z zoledronsko kislino niso opazili novih zlomov vretenc v primerjavi z dvema novima zlomoma v skupini s placebom.

Neželeni učinki po prejemu infuzije zoledronske kisline, o katerih so najbolj pogosto poročali, so bili artralgijska (28 %), zvišana telesna temperatura (22 %), bruhanje (22 %), glavobol (22 %), navzea (17 %), mialgija (17 %), bolečine (17 %), driska (11 %) in hipokalcemija (11 %).

O resnih neželenih dogodkih je poročalo več bolnikov iz skupine z zoledronsko kislino kot iz skupine

s placebom (5 bolnikov [27,8 %] v primerjavi z 1 bolnikom [6,3 %]).

V 12-mesečnem odprtem podaljšanju zgoraj omenjene osnovne študije niso opazili novih kliničnih zlomov, do novega morfometrično opredeljenega zloma vretenca pa je prišlo pri 2 bolnikih (pri enem bolniku iz vsake od obeh študijskih skupin v osnovni študiji: v skupini z zoledronske kisline pri 1/9 bolnikov, kar je 11,1 %, in v skupini s placebom pri 1/14 bolnikov, kar je 7,1 %). Pri tem niso zaznali novih tveganj glede varnosti.

Iz navedenih študij ni bilo mogoče pridobiti podatkov o dolgoročni varnosti pri tej skupini bolnikov.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Aclasta za vse podskupine pediatrične populacije s Pagetovo boleznijo kosti, za osteoporozo pri postmenopavzalnih ženskah s povečanim tveganjem za zlome, za osteoporozo pri moških s povečanim tveganjem za zlome in za preprečevanje kliničnih zlomov po zlomu kolka pri ženskah in moških (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Enkratne in večkratne 5-minutne in 15-minutne infuzije po 2, 4, 8 in 16 mg zoledronske kisline so pri 64 bolnikih dale naslednje farmakokinetične podatke, za katere so ugotovili, da so neodvisni od odmerka.

### Porazdelitev

Po začetku infundiranja zoledronske kisline so se koncentracije zdravilne učinkovine v plazmi hitro zvišale, dosegle ob koncu infundiranja vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na <10 % najvišje dosežene koncentracije po 4 urah in na <1 % najvišje dosežene koncentracije po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno obdobje zelo nizkih koncentracij, ki niso presegle 0,1 % najvišje koncentracije.

### Izločanje

Intravensko dana zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa s trifaznim procesom: hitro dvofazno izginotje iz sistemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma  $t_{1/2\alpha}$  0,24 ure in  $t_{1/2\beta}$  1,87 ure, ki mu sledi dolga faza izločanja s končnim razpolovnim časom izločanja  $t_{1/2\gamma}$  146 ur. Po večkratnih odmerkih zdravila, danih vsakih 28 dni, se zdravilna učinkovina ni kopičila v plazmi. Obe zgodnji obdobji prisotnosti zdravila v obtoku ( $\alpha$  in  $\beta$ , z zgoraj navedenima vrednostima  $t_{1/2}$ ) sta po vsej verjetnosti obdobji hitrega privzema v kostnino in izločanja preko ledvic.

Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se v seč izloči  $39 \pm 16$  % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. V kostno tkivo se vežejo vsi difosfonati, verjetno zaradi svoje zgradbe, ki je podobna pirofosfatu. Zoledronska kislina se, tako kot drugi difosfonati, zelo dolgo zadržuje v kosteh. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se izloča iz telesa skozi ledvice. Celotni sistemski očistek je  $5,04 \pm 2,5$  l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa ali telesna masa. Pokazali so, da je variabilnost plazemskega očistka zoledronske kisline med preiskovanci 36 %, pri posameznem preiskovancu pa 34 %. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infundiranja, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa.

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Študij medsebojnega delovanja z zoledronske kisline in drugimi zdravili niso izvedli. Ker človek ne presnavlja zoledronske kisline in ker so ugotovili, da ta zdravilna učinkovina v manjši meri ali pa sploh ne deluje kot neposredno delujoči in/ali ireverzibilni, od presnove odvisni, zaviralec encimov P450, ni verjetno, da bi zoledronska kislina zmanjšala presnovni očistek snovi, ki se presnavljajo prek encimskega sistema citokrom P450. Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine plazme (vezana je približno v 43-55 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Zato interakcije, ki

se kažejo kot izrivanje zdravil pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

#### Posebne skupine bolnikov (glejte poglavje 4.2)

##### Okvara ledvic

Ledvični očistek zoledronske kisline korelira z očistkom kreatinina. Ledvični očistek je znašal  $75 \pm 33$  % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih pokazal srednjo vrednost  $84 \pm 29$  ml/min (obseg 22 do 143 ml/min). Majhno zvečanje  $AUC_{(0-24hr)}$  za okrog 30 do 40 %, ki so ga opazili pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim ledvičnim delovanjem, in odsotnost kopičenja zdravila ob večkratnih odmerkih, ne glede na ledvično delovanje, kažeta, da prilagajanje odmerka zoledronske kisline pri blagi ( $Cl_{cr} = 50$  do 80 ml/min) in zmerni ledvični okvari z znižanim očistkom kreatinina do 35 ml/min ni potrebno. Uporaba zdravila Aclasta je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 35$  ml/min) kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za odpoved ledvic pri tej populaciji.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Akutna toksičnost

Največji ne-letalni enkratni intravenski odmerek je bil 10 mg/kg telesne mase pri miših in 0,6 mg/kg pri podganah. Psi, ki so jim v študijah infundirali enkratne odmerke, so dobro in brez učinkov na ledvice prenašali odmerek 1,0 mg/kg (6-kratna priporočena terapevtska izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC), infundiran v času 15 minut.

#### Subkronična in kronična toksičnost

V študijah z intravenskim infundiranjem so dokazali ledvično prenosljivost za zoledronsko kislino pri podganah, ki so jim dajali odmerek 0,6 mg/kg v 15-minutnih infuzijah v 3-dnevnih presledkih (kumulativni odmerek je ustrežal ravnem AUC, ki so bile približno 6-krat večje od terapevtske izpostavljenosti pri človeku). Psi pa so dobro prenesli pet 15-minutnih infuzij po 0,25 mg/kg, danih v 2- do 3-tedenskih presledkih (kumulativni odmerek, ki je ustrežal 7-kratni terapevtski izpostavljenosti pri človeku). V študijah z intravenskimi bolusi so se odmerki, ki so jih živali dobro prenašale, zmanjševali s podaljševanjem študije: odmerek 0,2 oziroma 0,02 mg/kg na dan so podgane in psi dobro prenašali 4 tedne, medtem ko so tako podgane kot psi 52 tednov dolgo dajanje zdravila dobro prenašali le v odmerku 0,01 mg/kg oziroma 0,005 mg/kg.

Dolgotrajno večkratno dajanje pri kumulativnih izpostavljenostih, ki močno presegajo največjo nameravano izpostavljenost pri človeku, je povzročilo toksikološke učinke v drugih organih, vključno z gastrointestinalnim traktom in jetri, in na mestu intravenske aplikacije. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Najpogostnejša ugotovitev v študijah s ponavljajočimi se odmerki je bila, da se je povečala primarna spongioza v metafizah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih. Ta podatek odraža farmakološko protiresorpcijsko aktivnost učinkovine.

#### Reproduktivna toksičnost

Študije teratogenosti so opravili pri dveh živalskih vrstah, pri obeh s subkutano uporabo. Teratogenost so ugotovili pri podganah v odmerkih  $\geq 0,2$  mg/kg, ki se je kazala v obliki zunanjih, visceralnih in skeletnih malformacij. Distocijo so ugotovili pri najnižjem odmerku (0,01 mg/kg telesne mase), ki so ga preskušali pri podganah. Pri kuncih niso opazili teratogenih učinkov ali učinkov na zarodek ali plod, čeprav je bila toksičnost za mater pri odmerku 0,1 mg/kg znatna zaradi znižanih koncentracij kalcija v serumu.

#### Mutagenost in kancerogeni potencial

Zoledronska kislina v opravljenih testih mutagenosti ni bila mutagena, testiranje kancerogenosti pa ni dalo nikakršnih dokazov o kancerogenem potencialu.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol  
natrijev citrat  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

To zdravilo ne sme priti v stik z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Zdravila Aclasta ne smete mešati ali dajati intravensko skupaj z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta plastenka: 3 leta

Po odpiranju: 24 ur pri 2°C - 8°C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga uporabnik ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2°C - 8°C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.  
Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

100 ml raztopine v prosojni plastični (iz cikloolefinskega polimera) steklenici, zaprti z zamaškom iz bromobutilne gume, prevlečeni s fluoropolimerom, in s pokrovčkom iz aluminija/polipropilena z zaporko.

Zdravilo Aclasta je na voljo v škatlah, ki vsebujejo po eno plastenko kot posamično pakiranje ali skupno pakiranje s petimi škatlami po eno plastenko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Samo za enkratno uporabo.  
Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo. Med pripravo infuzije uporabljajte aseptične tehnike.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. april 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 19. januar 2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

LEK Pharmaceuticals d.d.,  
Verovškova ulica 57,  
1526 Ljubljana,  
Slovenija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo izobraževalni program, ki ga izvaja za odobrene indikacije zdravljenja osteoporoze pri postmenopavzalnih ženskah in pri moških s povečanim tveganjem za zlome, vključno s tistimi z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi, ter zdravljenja osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi pri postmenopavzalnih ženskah in pri moških, pri katerih obstaja povečano tveganje za zlom, posodobljen. Paket izobraževalnih gradiv za bolnika mora vsebovati:

- Navodilo za uporabo,
- Opozorilno kartico za bolnika z opozorili glede osteonekroze čeljustnic.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA (S PODATKI V t.i. MODREM OKENCU) ZA POSAMIČNO PAKIRANJE**

**1. IME ZDRAVILA**

Aclasta 5 mg raztopina za infundiranje  
zoledronska kislina

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena platenka s 100 ml vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje

Ena platenka s 100 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Intravenska uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Po odpiranju: 24 ur pri 2°C - 8°C.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/05/308/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstvenio oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Aclasta 5 mg raztopina za infundiranje  
zoledronska kislina

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena platenka vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje

100 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Intravenska uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Po odpiranju: 24 ur pri 2°C - 8°C.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/05/308/001	posamično pakiranje
EU/1/05/308/002	skupno pakiranje

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA VMESNO PAKIRANJE (BREZ PODATKOV V t.i. MODREM OKENCU)**

**1. IME ZDRAVILA**

Aclasta 5 mg raztopina za infundiranje  
zoledronska kislina

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena platenka s 100 ml vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje

Ena platenka s 100 ml  
Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Intravenska uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Po odpiranju: 24 ur pri 2°C - 8°C.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/05/308/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**PODATKI NA ZUNANJI ŠKATLI SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO S PODATKI V t.i. MODREM OKENCU)**

**1. IME ZDRAVILA**

Aclasta 5 mg raztopina za infundiranje  
zoledronska kislina

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena platenka s 100 ml vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje

Skupno pakiranje: 5 platenk po 100 ml.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Intravenska uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Po odpiranju: 24 ur pri 2°C - 8°C.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/05/308/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstvenio oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Aclasta 5 mg raztopina za infundiranje zoledronska kislina

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Aclasta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Aclasta
3. Kako se daje zdravilo Aclasta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Aclasta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Aclasta in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Aclasta vsebuje učinkovino zoledronsko kislino. Pripada skupini zdravil, ki se imenujejo difosfonati in jih uporabljamo za zdravljenje postmenopavzalnih žensk in odraslih moških z osteoporozo ali z osteoporozo zaradi zdravljenja s kortikosteroidi za zmanjševanje vnetja in s Pagetovo boleznijo kosti pri odraslih.

#### **Osteoporoz**

Osteoporoz je bolezen, pri kateri kosti postajajo bolj porozne in krhke, in je pogosta pri ženskah po menopavzi, vendar se lahko pojavi tudi pri moških. Pri ženski po menopavzi jajčniki ne tvorijo več ženskega hormona estrogena, ki pomaga ohranjati kosti zdrave. Zato po menopavzi pride do izgubljanja kostne mase, kosti postanejo bolj krhke in lomljive. Do osteoporoze lahko pride pri moških in ženskah tudi zaradi dolgotrajne uporabe steroidov, ki lahko prizadenejo trdnost kosti. Veliko bolnikov z osteoporozo ne čuti nobenih simptomov, kljub temu pa pri njih obstaja nevarnost, da si zlomijo kosti, ker so njihove kosti zaradi osteoporoze bolj krhke. Tudi znižanje koncentracij spolnih hormonov v krvnem obtoku, predvsem estrogenov, ki se pretvorijo iz androgenov, ima pomembno vlogo pri postopnejšem izgubljanju kostnine pri moških. Tako pri ženskah kot pri moških zdravilo Aclasta okrepi kosti in tako zmanjša verjetnost zlomov. Zdravilo Aclasta uporabljamo tudi pri bolnikih, ki so si pred kratkim zlomili kolk ob lažji poškodbi, na primer pri padcu, in je zato tveganje za nadaljnje zlome pri njih povečano.

#### **Pagetova bolezen kosti**

Normalno je, da se stara kost odstranjuje in da jo nadomešča nova kostnina. Ta proces se imenuje kostna pregradnja (remodeliranje). Pri Pagetovi bolezni je kostna pregradnja prehitra, nova kostnina pa se tvori nepravilno, zato je šibkejša od normalne. Če bolezni ne zdravimo, se kost lahko deformira in začne boleti, lahko se tudi zlomi. Zdravilo Aclasta deluje tako, da normalizira proces kostne pregradnje, omogoči tvorbo normalne kostnine in tako kostem povrne čvrstost.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Aclasta**

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre, preden vam dajo zdravilo Aclasta.

### **Zdravila Aclasta ne smete dobiti**

- če ste alergični na zoledronsko kislino, druge difosfonate ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate hipokalcemijo (to pomeni, da je koncentracija kalcija v vaši krvi prenizka),
- če imate hude težave z ledvicami,
- če ste noseči,
- če dojite.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden dobite zdravilo Aclasta, se posvetujte z zdravnikom:

- če se zdravite s katerim od zdravil, ki vsebuje zoledronsko kislino, ki je zdravilna učinkovina tudi v zdravilu Aclasta (zoledronsko kislino uporabljamo za preprečevanje zapletov na kosteh ali za zmanjševanje količine kalcija pri odraslih bolnikih, ki imajo določene vrste raka),
- če imate ali ste kdaj prej imeli težave z ledvicami,
- če ne morete vsak dan jemati nadomestkov kalcija,
- če so vam deloma ali v celoti kirurško odstranili žleze občitnice,
- če so vam odstranili dele črevesa.

Pri bolnikih, ki so zaradi osteoporoze prejeli zdravilo Aclasta (zoledronsko kislino) v času trženja zdravila, so poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljusti (odmiranje kosti v čeljusti). Do osteonekroze čeljusti lahko pride tudi po zaključku zdravljenja.

Pomembno je, da poskušamo preprečiti razvoj osteonekroze čeljusti, saj je to zelo boleče stanje, ki ga je večkrat težko zdraviti. Da bi zmanjšali tveganje za razvoj osteonekroze čeljusti, je treba upoštevati nekaj previdnostnih ukrepov.

Preden prejmete zdravilo Aclasta, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, če:

- imate težave v ustih oziroma z zobmi, kot so slabo zdravstveno stanje zob, bolezn dlesni ali načrtovana ekstrakcija (puljenje) zoba;
- nimate urejene redne oskrbe zob oziroma že dolgo niste bili na zobozdravstvenem pregledu;
- ste kadilec (saj to lahko povečuje tveganje za težave z zobmi);
- ste že kdaj prej prejeli katero od difosfonatov (ki jih uporabljamo za zdravljenje ali preprečevanje bolezn kosti);
- prejmete zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon);
- imate raka.

Zdravnik vas bo verjetno prosil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Aclasta opravite zobozdravstveni pregled.

V času zdravljenja z zdravilom Aclasta morate skrbeti za dobro ustno higieno (kar vključuje redno čiščenje zob) in redno hoditi na rutinske preglede k zobozdravniku. Če imate zobno protezo, morate poskrbeti, da se ta dobro prilega dlesnim. Če ste v postopku zdravljenja zoba ali ste v kratkem dogovorjeni za zobozdravstveni kirurški poseg (na primer puljenje zoba), zdravnika obvestite o zdravljenju zob, zobozdravniku pa povejte, da prejmete zdravilo Aclasta. Zdravnika in zobozdravnika morate obvestiti takoj, če pride do kakršnihkoli težav v ustih oziroma z zobmi, na primer do majanja zoba, bolečin ali otekline, slabega celjenja ustnih razjed ali vnetja, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljusti.

### **Preiskave za spremljanje bolnika**

Zdravnik mora pred vsakim odmerkom zdravila Aclasta opraviti krvne preiskave, da preveri delovanje vaših ledvic (koncentracija kreatinina). Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemanjem zdravila Aclasta popijete vsaj en ali dva kozarca tekočine (na primer vode), kakor vam naroči zdravstveni delavec, s katerim sodelujete.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Aclasta ni priporočljiva pri mlajših od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Aclasta**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Pomembno je, da vaš zdravnik ve, katera zdravila jemljete, zlasti če jemljete zdravila, za katera je znano, da lahko škodujejo ledvicam (na primer aminoglikozide) ali diuretike ("zdravila za odvajanje vode"), ki lahko povzročajo dehidracijo.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, ne smete dobiti zdravila Aclasta.

Posvetujte se z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če ste v obdobju zdravljenja z zdravilom Aclasta omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler se vaše počutje ne izboljša.

### **Zdravilo Aclasta vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100-mililitrsko vialo zdravila Aclasta, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako se daje zdravilo Aclasta**

Pri uporabi zdravila natančno upoštevajte navodila, ki vam jih da zdravnik ali medicinska sestra. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali z medicinsko sestro.

### **Osteoporoza**

Običajni odmerek je 5 mg, in sicer vam ga da vaš zdravnik ali medicinska sestra enkrat na leto v obliki enkratne infuzije v veno. Infuzija bo trajala vsaj 15 minut.

Če ste si pred kratkim zlomili kolk, je priporočljivo, da dobite zdravilo Aclasta dva ali več tednov po operativnem zdravljenju kolka.

Pomembno je, da jemljete dodatke kalcija in vitamina D (na primer v obliki tablet), kakor vam bo naročil zdravnik.

Za zdravljenje osteoporoze deluje zdravilo Aclasta eno leto. Zdravnik vam bo povedal, kdaj boste dobili naslednji odmerek.

### **Pagetova bolezen**

Za zdravljenje Pagetove bolezni smejo zdravilo Aclasta predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove bolezni kosti.

Običajni odmerek je 5 mg in sicer vam ga da vaš zdravnik ali medicinska sestra v obliki začetne infuzije v veno. Infuzija bo trajala vsaj 15 minut. Zdravilo Aclasta lahko deluje več kot eno leto. Zdravnik vam bo povedal, ali potrebujete ponovno zdravljenje.

Mogoče vam bo zdravnik svetoval, da vsaj prvih deset dni po prejemu zdravila Aclasta jemljete dodatke kalcija in vitamina D (na primer v obliki tablet). Pomembno je, da se skrbno ravnate po tem nasvetu, da se vam koncentracije kalcija v krvi v času po infuziji ne znižajo preveč. Zdravnik vas bo poučil o simptomih, ki so povezani s hipokalcemijo.

### **Zdravilo Aclasta skupaj s hrano in pijačo**

Poskrbite, da boste pred odmerjanjem zdravila Aclasta in po njem popili dovolj tekočine (najmanj en do dva kozarca), kot vam naroči zdravnik. S tem boste preprečili dehidriranost. Na dan, ko dobite

zdravilo Aclasta, lahko normalno jeste. To je zlasti pomembno pri bolnikih, ki prejemajo diuretike (tablete za odvajanje vode), in pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več).

#### **Če ste izpustili odmerek zdravila Aclasta**

Čimprej pokličite zdravnika oziroma v bolnišnico, da se dogovorite za nov datum.

#### **Preden prenehate prejemati zdravilo Aclasta**

Če nameravate prenehati z zdravljenjem z zdravilom Aclasta, se pri naslednjem pregledu o tem pogovorite z zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval in presodil, kako dolgo bi se morali zdraviti z zdravilom Aclasta.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V povezavi s prvo infuzijo so neželeni učinki zelo pogosti (nastopijo pri več kot 30 % bolnikov), manj pogosti pa so po naslednjih infuzijah. Večina neželenih učinkov, kot so vročina z mrzlico, bolečine v mišicah in sklepih in glavobol, nastopi v prvih treh dneh po odmerku zdravila Aclasta. Simptomi so običajno blagi do zmerni in izzvenijo v treh dneh. Za ublažitev teh neželenih učinkov vam zdravnik lahko svetuje blago zdravilo proti bolečinam, kot sta ibuprofen ali paracetamol. Verjetnost, da pride do teh neželenih učinkov, se pri nadaljnjih odmerjanjih zdravila Aclasta zmanjšuje.

#### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni**

##### Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Aclasta zaradi postmenopavzalne osteoporoze, so poročali o nepravilnem bitja srca (atrijski fibrilaciji). Zaenkrat ni jasno, ali to nepravilno bitje srca povzroča zdravilo Aclasta, kljub temu pa morate zdravniku sporočiti, če pri vas pride do takih simptomov po prejemu zdravila Aclasta.

##### Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

otekanje, rdečina, bolečina in srbenje v očeh ali povečana občutljivost oči za svetlobo

##### Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

V primeru bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte s svojim zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

##### Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Bolečine v ustih in/ali čeljusti, oteklina ali slabo celjenje ranic v ustni votlini ali čeljusti, vnetje, odrevenelost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba - to so lahko znaki odmiranja kosti v čeljusti (osteonekroze). Če pride do navedenih simptomov v času zdravljenja ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Aclasta, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.

Lahko pride do bolezni ledvic (na primer do zmanjšane izločanja urina). Zdravnik mora pred vsakim odmerjanjem zdravila Aclasta s krvnimi preiskavami pregledati delovanje vaših ledvic. Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemanjem zdravila Aclasta popijete vsaj 2 kozarca tekočine (na primer vode), kakor vam naroči zdravstveni delavec, s katerim sodelujete.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika.

#### **Zdravilo Aclasta lahko povzroča tudi druge neželene učinke**

##### Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

vročina

#### Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

glavobol, omotičnost, slabost, bruhanje, driska, bolečine v mišicah, bolečine v kosteh in/ali sklepih, bolečine v hrbtu, rokah ali nogah, gripi podobni simptomi (na primer utrujenost, mraženje, bolečine v sklepih in mišicah), mraženje, občutek utrujenosti in pomanjkanje zanimanja, šibkost, bolečine, slabo počutje, otekanje in/ali bolečina na mestu infundiranja.

Pri bolnikih s Pagetovo boleznijo so poročali o simptomih zaradi nizke koncentracije kalcija v krvi, kot so mišični krči, odrevenelost ali občutek zbadanja, posebno v predelu okrog ust.

#### Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

gripa, okužbe zgornjih dihal, znižano število eritrocitov, izguba apetita, nespečnost, zaspanost, ki lahko vključuje upad pozornosti in zavesti, občutek mravljinčenja ali otrplosti, izjemna utrujenost, tresenje, začasna izguba zavesti, okužba ali draženje ali vnetje očesa z bolečino in rdečino, vrtoglavica, zvišan krvni tlak, navali rdečice, kašelj, zadihanost, razdražen želodec, bolečine v trebuhu, zapeka, suha usta, zgaga, izpuščaj, čezmerno znojenje, srbenje, rdečina kože, bolečine v vratu, okorelost mišic, kosti in/ali sklepov, otekanje sklepov, mišični krči, bolečine v rami, bolečine v mišicah prsnega koša in v rebrih, vnetje sklepov, šibkost mišic, nenormalni izvidi preiskav ledvic, nenormalno pogosto uriniranje, otekanje rok, gležnjev ali stopal, žeja, zobobol, motnje okušanja.

#### Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Redko se lahko pojavijo neobičajni zlomi stegenice, še posebno pri bolnikih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze. Posvetujte se z zdravnikom, če občutite bolečine, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah, saj so to lahko zgodnji znaki možnega zloma stegenice. Nizke koncentracije fosfatov v krvi.

#### Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

hude alergijske reakcije, vključno z omotičnostjo in oteženim dihanjem, otekanje predvsem v obraz in grlo oziroma žrelo, znižan krvni tlak, dehidracija zaradi reakcij akutne faze (simptomov po odmerjanju, kot so zvišana telesna temperatura, bruhanje in diareja)

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Aclasta**

Vaš zdravnik, farmacevt in medicinska sestra vedo, kako je treba zdravilo Aclasta pravilno shranjevati.

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake EXP.
- Za shranjevanje neodprte plastenke niso potrebna posebna navodila.
- Po odpiranju plastenke je treba zdravilo uporabiti takoj, da ne bi prišlo do kontaminacije z mikroorganizmi. Če uporabnik raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren sam. Čas do uporabe naj praviloma ne presega 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C. Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Aclasta

- Učinkovina je zoledronska kislina. Ena plastenka s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).  
1 ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

### Izgled zdravila Aclasta in vsebina pakiranja

Zdravilo Aclasta je bistra brezbarvna raztopina. Pakirana je v 100-mililitrskih plastičnih steklenicah v obliki raztopine za infundiranje, pripravljene za uporabo. Na voljo je v škatlah, ki vsebujejo eno plastenko kot posamično pakiranje ali v skupnem pakiranju s petimi škatlami, ki vsebujejo po eno plastenko. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

LEK Pharmaceuticals d.d.,  
Verovškova ulica 57,  
1526 Ljubljana,  
Slovenija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

#### **България**

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

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 234 142 222

#### **Danmark**

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

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas  
Tel: +370 5 2636 037

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel.: +32 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](mailto:Info.hungary@sandoz.com)

#### **Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
(Slovenia)  
Tel: +35699644126

**Deutschland**

Hexal AG  
Industriestr. 25  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: +49 8024 908-0  
[service@hexal.com](mailto:service@hexal.com)

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 6652400

**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  
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](mailto:upit.croatia@sandoz.com)

**Ireland**

Rowex Ltd., Bantry, Co. Cork, Ireland. P75 V009  
Tel: + 353 27 50077  
e-mail: [patient.safety.ireland@sandoz.net](mailto:patient.safety.ireland@sandoz.net)

**Ísland**

Sandoz A/S  
Sími: +45 63 95 10 00

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 812 806 96

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
NL-1315 RC Almere  
Tel: +31 (0)36 5241600  
[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto:info.sandoz-nl@sandoz.com)

**Norge**

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

**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](mailto:maintenance.pl@sandoz.com)

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 211 964 000

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL  
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](mailto:Info.lek@sandoz.com)

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Žižkova 22B  
811 02 Bratislava  
Tel: +421 2 48 200 600  
[sk.regulatory@sandoz.com](mailto:sk.regulatory@sandoz.com)

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 10 6133 400

**Κύπρος**

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

(Ελλάδα)

Τηλ: +30 216 600 5000

**Sverige**

Sandoz A/S

Tel: +45 63 95 10 00

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle

K.Valdemāra 33 – 29

LV-1010 Rīga

Tel: +371 67892006

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

## **INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENO OSEBJE**

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju (glejte poglavje 3):

### **Kako pripraviti in dati bolniku zdravilo Aclasta**

- Zdravilo Aclasta 5 mg raztopina za infundiranje je že pripravljeno za uporabo.

Samo za enkratno uporabo. Morebitno neuporabljeno raztopino zavržite. Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve. Zdravila Aclasta ne smete mešati ali dajati intravensko z drugim zdravilom, dajati ga morate po ločenem prezračevanem infuzijskem sistemu s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Ne smete dovoliti, da bi zdravilo Aclasta prišlo v stik z raztopino, ki vsebuje kalcij. Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo. Med pripravo infuzije uporabljajte aseptične tehnike. Postopek infundiranja morate opraviti v skladu s standardno medicinsko prakso.

### **Shranjevanje zdravila Aclasta**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP.
- Za shranjevanje neodprte platenke niso potrebna posebna navodila.
- Ko platenko odprete, morate zdravilo porabiti takoj, da bi preprečili onesnaženje z mikroorganizmi. Če zdravila ne uporabite takoj, ste sami odgovorni za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2°C - 8°C. Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.