

I priedas

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vieno butelio 100 ml tirpalo yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

Viename tirpalo mililitre yra 0,05 mg bevandenės zoledrono rūgšties, atitinkančios 0,0533 mg zoledrono rūgšties monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas

Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Osteoporozės gydymas

- moterims po menopauzės
- vyrams

kai padidėjusi kaulų lūžių rizika, įskaitant pacientus, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklo lūžis.

Su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusios osteoporozės gydymas

- moterims po menopauzės
- vyrams

kai padidėjusi kaulų lūžių rizika.

Suaugusiųjų kaulų Paget'o ligai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Moterų po menopauzės, vyrų osteoporozei ir su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusiai osteoporozei gydyti rekomenduojama dozė yra viena 5 mg Aclasta infuzija į veną vieną kartą per metus.

Optimali osteoporozės gydymo bisfosfonatais trukmė nėra nustatyta. Gydymo pratęsimo būtinybę, remiantis Aclasta gydymo nauda ir galima rizika konkrečiam pacientui, reikia vertinti periodiškai, ypač praėjus 5 ar daugiau gydymo metų.

Pacientus, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklo lūžis, Aclasta rekomenduojama pradėti gydyti praėjus dviem ar daugiau savaičių po šlaunikaulio kaklo lūžio atstatymo (žr. 5.1 skyrių).

Paget'o ligai gydyti Aclasta skirti gali tik gydytojas, turintis kaulų Paget'o ligos gydymo patirties. Rekomenduojama dozė yra viena 5 mg Aclasta infuzija į veną.

Kartotiniam Paget'o ligos gydymui: specifinių kartotinio gydymo duomenų nėra. Po vieno Paget'o ligos gydymo Aclasta kurso pacientams, kuriems gautas atsakas, stebimas ilgas remisijos laikotarpis. Tačiau remiantis medicinine praktika, kartotinio gydymo Aclasta poreikį galima apsvarstyti tiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos atkrytis, pagrįstas padidėjusia šarminės fosfazės koncentracija serume, taip pat tiems, kuriems nebuvo pasiekta normali šarminės fosfazės koncentracija serume, arba pacientams, kuriems pasireiškia ligos simptomų (žr. 5.1 skyrių).

Paciento hidratacija prieš Aclasta vartojimą turi būti pakankama. Tai ypač svarbu senyviems pacientams ir diuretikais gydomiems asmenims.

Gydantis Aclasta rekomenduojama vartoti pakankamą kalcio ir vitamino D dozę. Be to, būtina užtikrinti, kad Paget'o liga sergantys pacientai papildomai gautų pakankamai kalcio (mažiausiai 500 mg elementinio kalcio du kartus per parą), bent pirmąsias 10 dienų po Aclasta vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklo lūžis, prieš pirmąją Aclasta infuziją rekomenduojama skirti gerti arba injekuoti į raumenis įsotinamą 50 000 - 125 000 TV vitamino D dozę.

Po Aclasta infuzijos per pirmąsias tris dienas pasireiškiančių simptomų dažnį galima sumažinti, iškart po infuzijos skiriant paracetamolį ar ibuprofeną.

Pacientai, kurių sutrikusi inkstų funkcija

Aclasta negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 35 ml/min (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 35 ml/min, dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia, nes senyvų pacientų vaisto biologinis prieinamumas, pasiskirstymas ir eliminacija yra panaši kaip ir jaunesnių asmenų.

Vaikams

Aclasta saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, nebuvo nustatytas.

Vartojimo metodas

Vartoti į veną.

Aclasta (5 mg/100 ml paruošto infuzinio tirpalo) skiriama per infuzinę sistemą vienodu greičiu. Infuzijos laikas turi būti ne trumpesnis kaip 15 min. Informacija apie Aclasta infuziją pateikta 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kokiems bisfosfonatams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Pacientams, kuriems yra hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).
- Neštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Po Aclasta pavartojimo pastebėta inkstų funkcijos sutrikimo atvejų (žr. 4.8 skyrių), ypač ligoniams, kuriems jau buvo inkstų disfunkcija arba kitokių rizikos veiksnių, įskaitant senyvą amžių, kartu vartojamus nefrotoksinius vaistinius preparatus ar diuretikus (žr. 4.5 skyrių), arba po Aclasta pavartojimo atsiradusią dehidraciją. Ligoniams, kuriems jau buvo sutrikusi inkstų funkcija arba bet kokių aukščiau išvardytų rizikos veiksnių, inkstų nepakankamumas, kuriam gydyti reikėjo skirti dializų procedūras arba kuris pasibaigė mirtimi, pasireiškė retai.

Siekiant sumažinti nepageidaujamų poveikio inkstams pasireiškimo riziką, reikia laikytis toliau išvardytų atsargumo priemonių:

- Prieš skiriant kiekvieną Aclasta dozę, reikia nustatyti kreatinino klirensą.
- Aclasta negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 35 ml/min. (žr. 5.2 skyrių).
- Laikinas kreatinino padaugėjimas kraujo serume gali būti didesnis tiems pacientams, kuriems jau yra sutrikusi inkstų funkcijos.
- Rizikos veiksnių turintiems pacientams reikėtų sekti kreatinino koncentraciją kraujo serume.
- Aclasta reikia skirti atsargiai, kai kartu vartojama kitokių vaistinių preparatų galinčių paveikti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių).

- Pacientų, ypač senyvo amžiaus ir vartojančių diuretikų, hidratacija prieš Aclasta vartojimą turi būti pakankama.
- Vienkartinė Aclasta dozė neturi viršyti 5 mg, o infuzijos trukmė turi būti bent 15 minučių (žr. 4.2 skyrių).

Prieš skiriant Aclasta, hipokalcemiją reikia koreguoti tinkama kalcio ir vitamino D doze (žr. 4.3 skyrių). Taip pat reikia efektyviai šalinti kitus mineralinių medžiagų apykaitos sutrikimus (pvz., sumažėjusią prieskydinių liaukų funkciją, sutrikusią kalcio absorbciją žarnyne). Gydytojams reikėtų apsvarstyti tokių pacientų klinikinį stebėjimą.

Kaulų Paget'o ligai yra būdinga sustiprėjusi kaulų apykaita. Dėl greitos zoledrono rūgšties poveikio kaulų apykaitai pradžios gali pasireikšti laikina hipokalcemija, retkarčiais simptominė, kuri ryškiausia būna per pirmąsias 10 dienų po Aclasta infuzijos (žr. 4.8 skyrių).

Gydantis Aclasta, rekomenduojama vartoti pakankamą kalcio ir vitamino D dozę. Be to, būtina užtikrinti, kad Paget'o liga sergantys pacientai papildomai gautų pakankamai kalcio (mažiausiai 500 mg elementinio kalcio du kartus per parą), mažiausiai 10 dienų po Aclasta vartojimo (žr. 4.2 skyrių). Pacientus būtina supažindinti su hipokalcemijos požymiais ir tinkamai kliniškai stebėti rizikos laikotarpiu. Paget'o liga sergantiems pacientams prieš Aclasta infuziją rekomenduojama nustatyti kalcio koncentraciją serume.

Retai bisfosfonatų, tame tarpe Aclasta, vartojantiems pacientams pasireiškė stiprus ir retkarčiais negalia sukkeliantis kaulų, sąnarių ir (arba) raumenų skausmas (žr. 4.8 skyrių).

Aclasta sudėtyje yra tos pačios veikliosios medžiagos, kaip ir Zometa (zoledrono rūgštis), kuri skiriama onkologinėms ligoms gydyti ir Zometa gydomiems pacientams negalima skirti Aclasta.

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Žandikaulio osteonekrozė daugiausia buvo aprašyta vėžiu sergantiems pacientams, gaunantiems gydymą, įskaitant bisfosfonatus (tame tarpe ir zoledrono rūgštį). Dauguma šių pacientų taip pat gaudavo chemoterapiją ir kortikosteroidų. Dauguma aprašytų atvejų buvo susiję su stomatologinėmis procedūromis, pvz. danties traukimu. Daugumai pasireiškė vietinės infekcijos požymių, pvz. osteomielitas. Prieš gydant bisfosfonatais pacientus su lydinčiais rizikos veiksniais (pvz., vėžys, chemoterapija, kortikosteroidai, bloga burnos ertmės priežiūra) reikalinga stomatologo apžiūra su atitinkamu profilaktiniu dantų gydymu. Šie pacientai, kol gydomi, jei tik įmanoma, turėtų vengti stomatologinių procedūrų. Pacientams, gydomiems bisfosfonatais, kuriems išsivystė žandikaulio osteonekrozė, dantų chirurgija gali pabloginti būklę. Pacientams, kuriems reikia atlikti dantų procedūras, nėra duomenų, ar gydymo bisfosfonatais nutraukimas sumažina žandikaulio osteonekrozės riziką. Gydančio gydytojo klinikinis sprendimas turi vadovautis kiekvieno paciento gydymo planu, paremtu individualiu naudos/rizikos įvertinimu.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia ištirti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžęs šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas. Reikia apsvarstyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis.

Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet kokį šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia ištirti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos su kitais vaistiniaisiais preparatais tyrimų neatlikta. Zoledrono rūgštis sisteminei nemetabolizuojama ir *in vitro* neveikia žmogaus citochromo P450 fermentų (žr. 5.2 skyrių). Nelabai daug zoledrono rūgšties (maždaug 43-55%) jungiasi su plazmos baltymais, todėl mažai tikėtina sąveika su vaistais, kurie gerai jungiasi su plazmos baltymais.

Zoledrono rūgštis išsiskiria pro inkstus. Atsargumo priemonių reikia laikytis, kai Aclasta vartojama kartu su vaistais, galinčiais turėti reikšmingą įtaką inkstų funkcijai (pvz., aminoglikozidais ar diuretikais, galinčiais sukelti dehidraciją) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, gali padidėti sisteminė kartu vartojamų pirmiausia pro inkstus šalinamų vaistinių preparatų ekspozicija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie zoledrono rūgšties vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį zoledrono rūgšties poveikį reprodukcijai, įskaitant sklaidos defektus (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Žindymas

Nežinoma, ar zoledrono rūgšties patenka į motinos pieną. Aclasta negalima vartoti nėštumo metu ir žindymams (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys

Aclasta nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims.

Vaisingumas

Buvo tirtas galimas nepageidaujamas zoledrono rūgšties poveikis žiurkių ir jų F1 kartos palikuonims. Nustatytas ryškiai sustiprėjęs farmakologinis preparato poveikis, siejamas su skeleto kalcio mobilizacijos slopinimu ir dėl to pasireiškiančia hipokalcemija visumo laikotarpiu (t.y., bisfosfonatų grupei būdingas poveikis) bei distocija; dėl šių priežasčių tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko. Taigi šie rezultatai neleido tiksliai nustatyti Aclasta poveikio žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepageidaujamos reakcijos, pvz., galvos svaigimas, gali pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, nors tokio Aclasta poveikio tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Iš viso nepageidaujamų reakcijų po Aclasta infuzijos pasireiškė 44,7%, 16,7% ir 10,2% pacientų atitinkamai po pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijų. Po pirmosios infuzijos pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo: karščiavimas (17,1%), miglgiya (7,8%), į gripą panašūs simptomai (6,7%), artralgiya (4,8%) ir galvos skausmas (5,1%). Šių reakcijų pasireiškimo dažnis ženkliai mažėjo skiriant kitas kasmetines Aclasta dozes. Dauguma šių reakcijų pasireiškia per pirmąsias tris dienas po Aclasta infuzijos. Dauguma šių reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir išnyko per tris dienas nuo jų pradžios. Mažesnės apimties klinikinio tyrimo, kurio metu buvo taikoma toliau aprašyta nepageidaujamų reakcijų profilaktika, šių reakcijų po Aclasta infuzijos pasireiškė mažesnei daliai pacientų (19,5%, 10,4% ir 10,7% atitinkamai po pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijų).

Po Aclasta infuzijos per pirmąsias tris dienas pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnį galima sumažinti, prireikus iškart po Aclasta infuzijos skiriant paracetamolio ar ibuprofeno (žr. 4.2 skyrių).

HORIZON- Pivotal Fracture Trial [PFT] (žr. 5.1 skyrių) bendras prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnis Aclasta ir placebo vartojusių pacientų tarpe buvo atitinkamai 2,5% (96 iš 3 862 pacientų) ir 1,9% (75 iš 3 852 pacientų). Sunkių prieširdžių virpėjimo atvejų pasireiškimo dažnis Aclasta vartojusių pacientų tarpe buvo didesnis (1,3%) (51 iš 3 862 pacientų), lyginant su vartojusiaisiais placebo (0,6%) (22 iš 3 852 pacientų). Padidėjusio prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnio mechanizmas nežinomas. Osteoporozės tyrimų (PFT, HORIZON- Recurrent Fracture Trial [RFT]) metu bendras prieširdžių virpėjimo dažnis pacientams, vartojusiems Aclasta (2,6%) ar placebo (2,1%), buvo panašus. Bendras sunkių prieširdžių virpėjimo nepageidaujamų reiškinių dažnis Aclasta ar placebo vartojusiems pacientams buvo atitinkamai 1,3% ir 0,8%.

1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė

Infekcijos ir infestacijos	<i>Nedažni</i>	Gripas, nazofaringitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<i>Nedažni</i>	Anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	<i>Dažnis nežinomas**</i>	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant retus bronchų spazmo, dilgėlinės ir angioedemos bei labai retus anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejus
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<i>Dažni</i>	Hipokalcemija*
	<i>Nedažni</i>	Anoreksija, sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	<i>Nedažni</i>	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	<i>Dažni Nedažni</i>	Galvos skausmas ir svaigimas Letargija, parestezija, pataloginis mieguistumas, tremoras, sinkopė, sutrikęs skonio pojūtis
Akių sutrikimai	<i>Dažni Nedažni Reti Dažnis nežinomas**</i>	Akių hiperemija Konjunktyvitas, akies skausmas Uveitas, episkleritas, iritas Odenos ir akiduobės uždegimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	<i>Nedažni</i>	Svaigulys
Širdies sutrikimai	<i>Dažni Nedažni</i>	Prieširdžių virpėjimas Širdies plakimas
Kraujagyslių sutrikimai	<i>Nedažni Dažnis nežinomas**</i>	Hipertenzija, veido ir kaklo raudonis Hipotenzija (rizikos veiksnių turintiems pacientams)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai	<i>Nedažni</i>	Kosulys, dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	<i>Dažni Nedažni</i>	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas Dispepsija, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo skausmas, gastroezofaginio reflukso liga, vidurių užkietėjimas, sausumas burnoje, ezofagitas, dantų skausmas, gastritas [#]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<i>Nedažni</i>	Bėrimas, per didelis prakaitavimas, niežulys, eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<i>Dažni Nedažni Reti Dažnis nežinomas**</i>	Mialgija, artralgija, kaulų skausmas nugaros skausmas, galūnių skausmas Kaklo skausmas, skeleto raumenų sąstingis, patinę sąnariai, raumenų spazmai, peties skausmas, krūtinės ąštos skeleto raumenų skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, sustingę sąnariai, artritas, raumenų silpnumas Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai† (nepageidaujama reakcija į bisfosfonatų klasės preparatus) Žandikaulio osteonekrozė (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį „Grupei būdingi poveikiai“)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<i>Nedažni Dažnis nežinomas**</i>	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, poliakiurija, proteinurija Inkstų veiklos sutrikimas. Gauta retų pranešimų apie inkstų nepakankamumo, kuriam gydyti reikėjo skirti dializų procedūras arba kuris pasibaigė mirtimi, atvejus, ypač ligoniams, kuriems jau buvo inkstų disfunkcija arba kitokių rizikos veiksnių, įskaitant senyvą amžių, kartu vartojamus nefrotoksinius vaistinius

		preparatus ar diuretikus, arba po pavartojimo atsiradusią dehidraciją (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyri „Grupei būdingi poveikiai“)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<i>Labai dažni</i>	Karščiavimas
	<i>Dažni</i>	Į gripą panašūs simptomai, šaltkrėtis, nuovargis, astenija, skausmas, negalavimas, infuzijos vietos reakcijos
	<i>Nedažni</i>	Periferinė edema, troškulys, ūminės fazės reakcijos, nekardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmas
	<i>Dažnis nežinomas**</i>	Antrinė dehidracija, kuri pasireiškia dėl po vaisto pavartojimo atsiradusių simptomų, pvz., karščiavimo, vėmimo ir viduriavimo
Tyrimai	<i>Dažni</i>	Padidėjusi C reaktyvaus baltymo koncentracija
	<i>Nedažni</i>	Sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje

Pastebėta pacientams, kartu vartojantiems gliukokortikoidų.

* Dažni tik Paget'o liga sergantiems pacientams.

** Paremti pranešimais, gautais vaistiniam preparatui patekus į rinką. Įvertinus turimus duomenis, dažnio nustatyti negalima.

† Nustatyti vaistinį preparatą vartojant po rinkodaros teisės suteikimo.

Grupei būdingi poveikiai:

Inkstų funkcijos sutrikimas

Zoledrono rūgštis vartojimas buvo susijęs su inkstų funkcijos sutrikimu, kuris pasireiškė susilpnėjusia inkstų veikla (t.y. padidėjusiu serumo kreatinino kiekiu) ir retai ūminiu inkstų nepakankamumu. Po zoledrono rūgštis vartojimo stebėtas inkstų funkcijos sutrikimas, ypač pacientams, kuriems jau buvo inkstų disfunkcija ar papildomų rizikos veiksnių (pvz., senyvas amžius, onkologinėmis ligomis sergantys pacientai, gaunantys chemoterapiją, kartu vartojantys nefrotoksinių vaistinių preparatų ar diuretikų, kai yra didelio laipsnio dehidracija). Daugelis šių pacientų vartojo 4 mg dozę kas 3-4 savaites, tačiau sutrikusi inkstų funkcija stebėta ir pacientams po vienkartinės dozės.

Osteoporozė sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, kreatinino klirenso pokytis (matuojant kasmet prieš skiriant vaisto) ir inkstų nepakankamumo bei sutrikusios jų veiklos pasireiškimo dažnis tris metus Aclasta ir placebo vartojusių pacientų tarpe buvo panašūs. Stebėtas praeinantis padidėjęs serumo kreatinino kiekis pirmąsias 10 dienų 1,8% Aclasta vartojusių pacientų, palyginus su 0,8% placebo vartojusių pacientų.

Hipokalcemija

Osteoporozė sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, po Aclasta vartojimo maždaug 0,2% pacientų ženkliai sumažėjo serumo kalcio kiekis (mažiau nei 1,87 mmol/l). Simptominių hipokalcemijos atvejų nebuvo stebėta.

Paget'o liga sergančių pacientų klinikinio tyrimų duomenimis, simptominė hipokalcemija stebėta maždaug 1% pacientų, visais atvejais jie pasveiko.

Remiantis laboratoriniais tyrimais, praeinantis asimptominis sumažėjęs kalcio kiekis žemiau normos ribų (mažiau nei 2,10 mmol/l) pasireiškė 2,3% Aclasta gydytų didelės apimties klinikiniam tyrimo dalyvavusių pacientų, palyginus su 21% Aclasta gydytų ir Paget'o ligos klinikinio tyrimuose dalyvavusių pacientų. Hipokalcemijos dažnis buvo žymiai mažesnis skiriant kartotines vaisto infuzijas.

Visi osteoporozė sergančių moterų po menopauzės, kliniškai reikšmingų lūžių profilaktikos po įvykusio šlaunikaulio kaklo lūžio ir Paget'o ligos klinikinio tyrimuose dalyvavę pacientai vartojo pakankamai vitamino D ir kalcio (taip pat žr. 4.2 skyrių). Kliniškai reikšmingų lūžių profilaktikos po neseniai įvykusio šlaunikaulio kaklo lūžio klinikinio tyrimo metu pacientėms vitamino D koncentracija nusistovėjusia tvarka nebuvo tiriama, tačiau daugelis pacienčių vartojo įsotinamąją vitamino D dozę prieš Aclasta infuziją (žr. 4.2 skyrių).

Vietinės reakcijos

Didelės apimties klinikinio tyrimo duomenimis, vartojant zoledrono rūgšties pasireiškė vietinių infuzijos vietos reakcijų (0,7%), pvz., paraudimas, patinimas ir (arba) skausmas.

Žandikaulio osteonekrozė

Buvo aprašyta nedažnų osteonekrozės (visų pirma žandikaulio) atvejų, daugiausia vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems bisfosfonatais, tame tarpe zoledrono rūgštimi. Dauguma šių pacientų turėjo vietinės infekcijos požymių, įskaitant osteomielitą, ir dauguma atvejų stebėti vėžiu sergantiems pacientams po dantų traukimo arba kitų dantų chirurginių procedūrų. Žandikaulio osteonekrozei būdingi dauginiai gerai aprašyti rizikos veiksniai, įskaitant vėžio diagnozę, lydinčius gydymus (pvz., chemoterapiją, radioterapiją, kortikosteroidus) ir lydinčias patologines būkles (pvz., anemiją, koagulopatijas, infekcijas, buvusią dantų ligą). Nors priežastinis ryšys nenustatytas, apdairu vengti dantų chirurgijos, nes sveikimas gali užsitęsti (žr. 4.4 skyrių). Didelės apimties klinikinio tyrimo su 7 736 pacientais metu žandikaulio osteonekrozė pasireiškė vienam Aclasta gydytam pacientui ir vienam placebo vartojusiam pacientui. Abiem atvejais pacientai pasveiko.

4.9 Perdozavimas

Klinikinės ūminio preparato perdozavimo patirties trūksta. Pacientus, kurie gavo didesnę negu rekomenduojama vaisto dozę, reikia atidžiai stebėti. Perdozavimo sukeltą kliniškai reikšmingą hipokalcemiją galima koreguoti geriamuoju kalciumu ir (ar) intravenine kalcio gliukonato infuzija.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai kaulų ligoms gydyti, bisfosfonatai, ATC kodas – M05BA08.

Veikimo mechanizmas

Zoledrono rūgštis priklauso azoto turinčių bisfosfonatų klasei ir pirmiausiai veikia kaulus. Ji yra osteoklastų medijuojamos kaulų rezorbcijos inhibitorius.

Farmakodinaminis poveikis

Selektyvus bisfosfonatų poveikis kaulams paremtas dideliu jų afinitetu mineralizuotam kaului.

Svarbiausias molekulinis zoledrono rūgšties taikynys osteoklaste yra fermentas farnesil-pirofosfato sintazė. Ilga zoledrono rūgšties veikimo trukmė paaiškinama dideliu jos prisijungimo prie aktyviosios farnesil-pirofosfato sintazės srities afinitetu bei stipriu prisijungimo prie kaulų mineralinių medžiagų afinitetu.

Gydant Aclasta greitai sumažėja kaulų apykaitos greitis, kuris yra padidėjęs po menopauzės; stipriausias poveikis kaulų rezorbcijos žymenims stebimas 7 dieną, o formavimosi žymenims – 12 savaitę. Po to kaulų apykaitos žymenys stabilizuojasi prieš menopauzę buvusiose ribose. Kasmet skiriant kartotinę dozę, kaulų apykaitos žymenys labiau nesumažėjo.

Klinikinis veiksmingumas gydant osteoporozę po menopauzės (PFT)

Aclasta veiksmingumas ir saugumas, vartojant 5 mg dozę kartą per metus 3 metus iš eilės, buvo įrodytas moterų po menopauzės klinikinio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 7 736 65-89 metų moterys, kurių šlaunikaulio kaklo kaulų mineralų tankio (KMT) T balas įvertintas $\leq -1,5$ ir kurioms nustatyti bent du lengvi ar vienas vidutinio sunkumo slankstelių lūžiai, arba kurių šlaunikaulio kaklo KMT T balas įvertintas $\leq -2,5$ ir kurioms buvo slankstelių lūžių ar jų nebuvo. 85% pacienčių anksčiau bisfosfonatų nevartojo. Moterims, kurioms buvo įvertintas slankstelių lūžių dažnis, nebuvo skiriama papildomų vaistų osteoporozei gydyti, tuo tarpu šių vaistų buvo galima skirti toms moterims, kurioms buvo įvertintas tik šlaunikaulio ir visų kliniškai reikšmingų lūžių dažnis. Papildomi vaistai osteoporozei gydyti buvo: kalcitoninas, raloksifenas, tamoksifenas, pakaitinė hormonų terapija, tibolonas (kitų bisfosfonatų skirti nebuvo galima). Visos moterys kasdien vartojo po 1 000 - 1 500 mg elementinio kalcio ir 400 - 1 200 TV vitamino D papildų per parą.

Poveikis morfometriniams stuburo slankstelių lūžiams

Aclasta reikšmingai sumažino vieno ar kelių naujų slankstelių lūžių dažnį per trejus metus (anksčiausiai poveikis stebėtas vertinant po vienerių metų, žr. 2 lentelę).

2 lentelė Poveikio slankstelių lūžiams po 12, 24 ir 36 mėnesių santrauka

Baigtis	Aclasta	Placebo	Absolūtus lūžių dažnis	Santykinis lūžių dažnis
---------	---------	---------	------------------------	-------------------------

	(%)	(%)	sumažėjimas % (CI)	sumažėjimas % (CI)
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-1 metai)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-2 metai)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-3 metai)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**

** p <0,0001

75 metų ir vyresniems Aclasta vartojusiems pacientams slankstelių lūžių rizika sumažėjo 60%, palyginti su placebo grupe (p < 0,0001).

Poveikis šlaunikaulio lūžiams

Aclasta trijų metų laikotarpiu darė pastovų poveikį, lėmusį šlaunikaulio lūžių rizikos sumažėjimą 41% (95% PI: 17 - 58%). Šlaunikaulio lūžių dažnis Aclasta gydomoms pacientėms buvo 1,44%, vartojančioms placebo – 2,49%. Šis lūžių rizikos sumažėjimas anksčiau bisfosfonatų nevartojusioms pacientėms buvo 51%, pacientams, kuriems buvo leista kartu vartoti kitų vaistinių preparatų nuo osteoporozės – 42%.

Poveikis visiems kliniškai reikšmingiems lūžiams

Visi kliniškai reikšmingi lūžiai buvo patvirtinti remiantis radiografiniais ir (arba) klinikiniais įrodymais. Rezultatų suvestinė pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė Kliniškai reikšmingų lūžių dažnio per 3 metus kintamojo palyginimas tarp gydymo grupių

Baigtis	Aclasta (N=3 875) lūžių dažnis (%)	Placebo (N=3 861) lūžių dažnis (%)	Absoliutus lūžių dažnio sumažėjimas % (PI)	Santykinis lūžių dažnio rizikos sumažėjimas % (PI)
Bet kuris kliniškai reikšmingas lūžis (1)	8,4	12,8	4,4 (3; 5,8)	33 (23, 42)**
Kliniškai reikšmingas slankstelio lūžis (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63, 86)**
Ne slankstelio lūžis (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4)	25 (13, 36)*

*p vertė <0,001, **p vertė <0,0001
(1) išskyrus rankų ir kojų pirštų bei veido kaulų lūžius
(2) įskaitant kliniškai reikšmingus krūtininių ir juosmeninių slankstelių lūžius

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

Aclasta reikšmingai padidino juosmeninių slankstelių, šlaunikaulio ir distalinės stipinkaulio dalies KMT palyginus su placebo grupe (vertinant po 6, 12, 24 ir 36 mėnesių). Gydant Aclasta per 3 metus 6,7% padidėjo juosmeninių slankstelių KMT, 6,0% viso šlaunikaulio, 5,1% šlaunikaulio kaklo ir 3,2% distalinės stipinkaulio dalies KMT palyginus su placebo.

Kaulų histologija

152 osteoporozė sergančioms moterims po menopauzės, gydytoms Aclasta (N=82) arba placebo (N=70), praėjus 1 metams po trečiosios kasmetinės dozės infuzijos buvo paimtos klubakaulio skiauterės kaulo biopsijos. Histomorfometrinių tyrimai parodė 63% sumažėjusių kaulų apykaitą. Aclasta gydytoms pacientėms nebuvo nustatyta osteomalacijos, kaulų čiulpų fibrozės ar tinklinio kaulo formavimosi požymių. Beveik visose iš 82 Aclasta gydytų pacienčių kaulų biopsijų buvo randama tetraciklino. Mikrokompjuterinės tomografijos (μKT) tyrimas parodė padidėjusį trabekulinio kaulo tūrį bei labiau išsaugotą trabekulinę kaulo struktūrą Aclasta gydytoms pacientėms palyginus su placebo grupe.

Kaulų apykaitos žymenys

Tyrimo metu periodiškai nuo 517 iki 1 246 pacienčių buvo tiriami kaulams specifinės šarminės fosfatazės (KSŠF), serumo I tipo kolageno N-terminalinio propeptido (P1NP) ir serumo beta-C-telopeptidų (b-CTX) rodikliai. Gydant 5 mg Aclasta doze kasmet, reikšmingai sumažėjo kaulams specifinės šarminės fosfatazės (KSŠF) kiekis: po 12 mėnesių jos kiekis lyginant su pradiniu sumažėjo 30% ir išliko 28% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. (P1NP) kiekis po 12 mėnesių lyginant su pradiniu reikšmingai sumažėjo 61% ir išliko 52% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. (b-CTX) kiekis po 12 mėnesių lyginant su pradiniu reikšmingai sumažėjo 61% ir išliko 55%

mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. Viso tyrimo metu tiriant kiekvienų metų pabaigoje, kaulų apykaitos žymenys buvo rodiklių iki menopauzės ribose. Kartotinės dozės kaulų apykaitos žymenų stipriau nemažino.

Poveikis ūgiui

Trijų metų trukmės osteoporozės klinikinio tyrimo metu kiekvienais metais buvo matuojamas pacienčių ūgis stovint, naudojant stadiometrą. Aclasta vartojusių pacienčių tarpe ūgis sumažėjo maždaug 2,5 mm mažiau nei placebo grupėje (95% CI: 1,6 mm; 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Negalios dienos

Aclasta reikšmingai sumažino vidutinį riboto aktyvumo ir praleistų lovoje dėl nugaros skausmo dienų skaičių atitinkamai 17,9 dienos ir 11,3 dienos, palyginus su placebo grupe. Aclasta reikšmingai sumažino vidutinį riboto aktyvumo ir praleistų lovoje dėl lūžių dienų skaičių atitinkamai 2,9 dienos ir 0,5 dienos, palyginus su placebo grupe (visiems atvejams $p < 0,01$).

Klinikinis veiksmingumas, gydant osteoporozę pacientams, kuriems po neseniai įvykusio šlaunikaulio kaklo lūžio yra padidėjusi lūžių rizika (RFT)

Klinikinio tyrimo metu kliniškai nustatomų lūžių, įskaitant slankstelių, ne slankstelių ir šlaunikaulio lūžius, pasireiškimo dažnis buvo tiriamas 2 127 50–95 metų (vidutinis amžius 74,5 metų) vyrams ir moterims, kuriems neseniai (per paskutines 90 dienų) įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio lūžis ir kurie vidutiniškai 2 metus buvo gydomi tiriamuoju preparatu, stebint jų būklę. Maždaug 42% pacientų šlaunikaulio kaklo KMT T balas buvo mažesnis kaip -2,5, ir maždaug 45% pacientų šlaunikaulio kaklo KMT T balas buvo didesnis kaip -2,5. Aclasta buvo infuzuojama kartą per metus tol, kol mažiausiai 211 tyrime dalyvavusių pacientų įvyko patvirtintas kliniškai nustatomas lūžis. Vitamino D koncentracija įprasta tvarka nebuvo tiriama, tačiau daugeliui pacientų, likus 2 savaitėms iki Aclasta infuzijos, buvo skirta gerti ar į raumenis injekuota įsotinamoji (50 000–125 000 TV) vitamino D dozė. Visi tiriamieji vartojo po 1 000–1 500 mg elementinio kalcio ir 800–1 200 TV vitamino D papildų per parą. Devyniasdešimt penkiems procentams pacientų, kuriuos, praėjus dviem ar daugiau savaitių po šlaunikaulio kaklo lūžio sugijimo, buvo pradėta gydyti Aclasta infuzija, vidutinė gydymo infuzijomis pradžia po šlaunikaulio kaklo lūžio sugijimo buvo 6 savaitės. Pirmaeilė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai nustatomų lūžių dažnis klinikinio tyrimo metu.

Poveikis visiems kliniškai nustatomiems lūžiams

Kliniškai nustatomų lūžių dažnis pateiktas 4-ojoje lentelėje.

4 lentelė Kliniškai nustatomų lūžių dažnio gydomų pacientų grupėse palyginimas

Baigtis	Aclasta (N=1 065) lūžių dažnis (%)	Placebo (N=1 062) lūžių dažnis (%)	Absolūtus lūžių dažnio sumažėjimas % (PI)	Santykinis lūžių dažnio rizikos sumažėjimas % (PI)
Bet koks kliniškai nustatomas lūžis (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16, 50)**
Kliniškai nustatomas slankstelio lūžis (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8, 68)*
Ne slankstelio lūžis (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2, 45)*

*p vertė < 0,05, **p vertė < 0,01
 (1) išskyrus rankų ir kojų pirštų bei veido kaulų lūžius
 (2) įskaitant kliniškai nustatomus krūtininių ir juosmeninių slankstelių lūžius

Tyrimas nebuvo skirtas reikšmingam šlaunikaulio lūžio skirtumui nustatyti, tačiau pastebėta naujo šlaunikaulio lūžio mažėjimo tendencija.

Aclasta gydytų pacientų mirtingumas dėl visų priežasčių buvo 10% (101 pacientas), placebo vartojusių – 13% (141 pacientas). Šis skirtumas atitinka mirtingumo dėl visų priežasčių rizikos sumažėjimą 28% ($p = 0,01$).

Uždelsto šlaunikaulio lūžio gijimo dažnis Aclasta ar placebo gydomiems pacientams buvo panašus (atitinkamai 34 atvejai [3,2%] ir 29 atvejai [2,7%]).

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

HORIZON-RFT klinikinio tyrimo metu gydymas Aclasta, palyginti su gydymu placebo, reikšmingai padidino visų matavimų metu nustatytą šlaunikaulio ir šlaunikaulio kaklo KMT. 24 mėnesių gydymas Aclasta, palyginti su gydymu placebo, bendrą šlaunikaulio KMT padidino 5,4%, šlaunikaulio kaklo KMT – 4,3%.

Klinikinis veiksmingumas vyrams

Į HORIZON-RFT klinikinį tyrimą buvo įtraukti atsitiktinių imčių būdu atrinkti 508 vyrai, iš kurių 185 pacientams po 24 mėnesių buvo įvertintas KMT. 24-ąjį gydymo mėnesį Aclasta gydomiems vyrams reikšmingas bendro šlaunikaulio KMT padidėjimas 3,6% buvo panašus į HORIZON-PFT klinikiniam tyrimo dalyvavusių moterų po menopauzės padidėjimą. Klinikinis tyrimas nebuvo skirtas įrodyti kliniškai nustatomo kaulų lūžio dažnio sumažėjimą vyrams, tačiau kliniškai nustatomų lūžių dažnis Aclasta gydomiems vyrams buvo 7,5%, vartojantiems placebo – 8,7%.

Kito klinikinio tyrimo (CZOL446M2308), kuriame dalyvavo vyrai, duomenys rodo, kad atsižvelgiant į procentinį juosmeninės stuburo dalies KMT pokytį, palyginti su pradiniu, po 24 gydymo mėnesių, gydymas kartą per metus infuzuojama Aclasta nebuvo blogesnės kokybės už gydymą kartą per savaitę vartojamu alendronatu.

Klinikinis veiksmingumas gydant su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusia osteoporozė

Aclasta veiksmingumas ir saugumas gydant ir apsaugant nuo su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusios osteoporozės buvo tirtas randomizuoto, daugiacentrio, dvigubai aklo, stratifikuoto, aktyviu palyginamuoju preparatu kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 833 18-85 metų vyrai ir moterys (vyrų vidutinis amžius buvo 56,4 metų, o moterų – 53,5 metų), gydyti > 7,5 mg per parą geriamojo prednizono (ar ekvivalentiško preparato) doze, metu. Pacientai buvo suskirstyti pagal atsaką į gliukokortikoidų vartojimo trukmę iki randomizacijos (≤ 3 mėnesius palyginus > 3 mėnesiais). Klinikinis tyrimas truko vienerius metus. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į dvi grupes, vienai grupei buvo skiriama vienkartinė 5 mg Aclasta infuzija, o kitai grupei vienerius metus skiriama 5 mg geriamojo rizedronato dozė per parą. Visiems tiramiesiems papildomai buvo skiriama 1 000 mg elementinio kalcio ir 400-1 000 TV vitamino D per parą. Preparato veiksmingumas buvo įrodytas, jei jo poveikis buvo ne prastesnis kaip rizedronato, vertinant juosmeninės stuburo dalies KMT procentinį pokytį po 12 mėnesių nuo pradinio lygio, atitinkamai gydymo ir prevencijos populiacijose. Viso vienerių metų trukmės tyrimo metu dauguma pacientų ir toliau vartojo gliukokortikoidų.

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

Juosmeninių slankstelių ir šlaunikaulio kaklo KMT po 12 mėnesių reikšmingai labiau padidėjo Aclasta vartojusiųjų grupėje, lyginant su rizedronato grupe (visų reikšmių $p < 0,03$). Pacientų populiacijoje, kurie vartojo gliukokortikoidus ilgiau nei 3 mėnesius iki randomizacijos, Aclasta padidino juosmeninių slankstelių KMT 4,06%, lyginant su 2,71% rizedronato vartojusiųjų grupėje (vidutinis skirtumas: 1,36%; $p < 0,001$). Pacientų populiacijoje, kurie vartojo gliukokortikoidus 3 mėnesius iki randomizacijos ar trumpiau, Aclasta padidino juosmeninių slankstelių KMT 2,60%, lyginant su 0,64% rizedronato vartojusiųjų grupėje (vidutinis skirtumas: 1,96%; $p < 0,001$). Tyrimas nebuvo skirtas įrodyti kliniškai nustatomo kaulų lūžio dažnio sumažėjimą, lyginant su rizedronatu. Aclasta gydytų pacientų grupėje nustatyti 8 lūžių atvejai lyginant su rizedronato vartojusiųjų grupėje – 7 atvejai ($p = 0,8055$).

Klinikinis veiksmingumas gydant kaulų Paget'o liga

Aclasta tirta vyresniems kaip 30 metų vyrams ir moterims, sergantiems pirmine nesunkia ar vidutinio sunkumo kaulų Paget'o liga (kai medianinė šarminės fosfatazės koncentracija serume buvo 2,6-3,0 kartus didesnė už viršutinę amžiui specifišką normos ribą tyrimo pradžioje), patvirtinta radiografiškai.

Dviejų 6 mėnesių lyginamųjų tyrimų metu buvo įrodytas vienos 5 mg zoledrono rūgšties infuzijos efektyvumas lyginant su 2 mėnesius vartojamu risedronatu po 30 mg per parą. Po 6 mėnesių 96% (169/176) Aclasta gydytų pacientų gautas atsakas ir 89% (156/176) sunormalėjo šarminės fosfatazės koncentracija kraujo serume, palyginti su atitinkamai 74% (127/171) ir 58% (99/171) risedronatu gydytų pacientų (visur $p < 0,001$).

Apibendrinus rezultatus pastebėta, kad per šešis mėnesius ir Aclasta, ir risedronatas panašiai sumažino skausmo stiprumo ir trikdančio jo poveikio rodiklius lyginant su pradiniu lygiu.

Pacientai, kuriems gydomasis poveikis buvo gautas pagrindinio 6 mėnesių tyrimo pabaigoje, galėjo dalyvauti tolesniame stebėjimo tyrimo. 143 Aclasta gydyti ir 107 risedronatu gydyti pacientai dalyvavo pratęstame stebėjimo tyrimo. Po medianinės 18 mėnesių stebėjimo po vaisto vartojimo trukmės 141 Aclasta gydytam pacientui išliko gydomasis atsakas lyginant su 71 risedronatu gydytu pacientu. Tai atitinka 96% atkryties rizikos sumažėjimą Aclasta, palyginti su risedronatu, gydytiems pacientams.

Po 6 gydymo 5 mg zoledrono rūgšties mėnesių septyniems Paget'o liga sergantiems pacientams tirta kaulo histologija. Kaulų biopsijos rezultatai parodė normalios kokybės kaulą be sutrikusio kaulų remodeliavimo ir mineralizacijos defektų požymių. Šie rezultatai atitiko sunormalėjusios kaulų apykaitos biocheminius žymenis.

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su Aclasta visuose vaikų pogrupiuose, gydant kaulų Paget'o ligą, osteoporozę moterims po menopauzės, kurioms padidėjusi kaulų lūžių rizika, ir osteoporozę vyrams, kuriems padidėjusi kaulų lūžių rizika, bei apsaugant nuo kliniškai reikšmingų lūžių vyrams ir moterims, kuriems įvykęs šlaunikaulio kaklo lūžis (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po vienkartinę ir kartotinių 5 minučių ir 15 minučių 2 mg, 4 mg, 8 mg ir 16 mg zoledrono rūgšties infuzijų 64 pacientams nustatyti farmakokinetikos rodikliai, kurie nepriklauso nuo dozės.

Pradėjus zoledrono rūgšties infuziją, veikliosios medžiagos koncentracija plazmoje greitai didėja, didžiausia koncentracija būna infuzijos pabaigoje, paskui greitai mažėja iki < 10% didžiausios koncentracijos po 4 valandų ir < 1% - po 24 valandų. Toliau stebimas ilgas labai mažos koncentracijos, ne didesnės kaip 0,1% didžiausios koncentracijos, periodas.

Į veną pavartotos zoledrono rūgšties eliminacija yra trifazė: greitas dvifazis pašalinimas iš sisteminės kraujotakos (pusinės eliminacijos periodai – $t_{1/2\alpha}$ – 0,24 val., $t_{1/2\beta}$ – 1,8 val.), paskui ilga eliminacijos fazė, kurios galutinis pusinės eliminacijos periodas yra $t_{1/2\gamma}$ – 146 val. Po kartotinių dozių, vartotų kas 28 dienas, veiklioji medžiaga nesikaupė plazmoje. Ankstyvos dispozicijos fazės (α ir β , kurių $t_{1/2}$ vertės pateiktos anksčiau) greičiausiai rodo greitą patekimą į kaulus ir ekskreciją pro inkstus.

Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama ir nepakitusi išsiskiria pro inkstus. Per pirmąsias 24 valandas $39 \pm 16\%$ pavartotos dozės aptinkama šlapime, o kita dozės dalis būna susijungusi su kauliniu audiniu. Šis pateikimas į kaulus yra bendra visų bifosfonatų savybė ir greičiausiai yra struktūrinio panašumo į pirofosfatą pasekmė. Kaip ir kitų bifosfonatų, zoledrono rūgšties išsilaikymo kauliniame audinyje laikas yra labai ilgas. Iš kaulinio audinio ji labai lėtai išsiskiria atgal į sisteminę kraujotaką ir pašalinama pro inkstus. Bendrasis organizmo klirensas yra $5,04 \pm 2,5$ l/h neatsižvelgiant į dozę, lytį, amžių, rasę ar kūno svorį. Skirtingiems individams ir tam pačiam individui zoledrono rūgšties plazmos klirensas svyravo atitinkamai 36% ir 34%. Pailginus infuzijos trukmę nuo 5 min. iki 15 min., 30% sumažėja zoledrono rūgšties koncentracija infuzijos pabaigoje, tačiau tai neturi įtakos plotui po koncentracijos plazmoje kreive laiko atžvilgiu.

Zoledrono rūgšties sąveikos su kitais vaistiniaisiais preparatais tyrimų neatlikta. Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama žmogaus organizme ir ši medžiaga veikia labai silpnai arba visiškai neveikia kaip tiesioginis ir (ar) negrįžtamas nuo metabolizmo priklausomas P450 fermentų inhibitorius, todėl mažai tikėtina, kad ji sumažintų metabolinį klirensą medžiagų, metabolizuojamų citochromo P450 fermentų sistemos. Zoledrono rūgštis nelabai aktyviai jungiasi su plazmos baltymais (susijungia maždaug 43-55%), ir jungimasis nepriklauso nuo koncentracijos. Todėl mažai tikėtina sąveika dėl vaistų, kurių didelė dalis susijungia su baltymais, išstumimo iš junginio su baltymais.

Specialios žmonių grupės (žr. 4.2 skyrių)

64 tirtų pacientų zoledrono rūgšties inkstų klirensas koreliavo su kreatinino klirensu, inkstų klirensas atitiko $75 \pm 33\%$ kreatinino klirensu, kurio vidurkis buvo 84 ± 29 ml/min (ribos – 22–143 ml/min). Pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas, $AUC_{(0-24\text{ h})}$ padidėjo nedaug, maždaug 30–40%, lyginant su pacientų, kurių inkstų funkcija normali, taip pat nestebėta vaisto kumuliacijos po kartotinių dozių, nesvarbu, kokia buvo inkstų funkcija. Tai rodo, kad zoledrono rūgšties dozės koreguoti nereikia, kai yra nesunkus ($Cl_{cr} = 50\text{--}80$ ml/min) ir vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas ne mažesnis kaip 35 ml/min) inkstų funkcijos nepakankamumas. Labai mažai duomenų apie vaisto vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas < 30 ml/min), todėl negalima pateikti rekomendacijų, kaip jiems dozuoti vaistą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis toksiškumas

Didžiausia neletali vienkartinė intraveninė dozė buvo 10 mg/kg kūno svorio pelėms ir 0,6 mg/kg žiurkėms. Vienkartinės dozės infuzijos šunims tyrimų metu 1,0 mg/kg dozės infuzija per 15 min. buvo gerai toleruojama ir neveikė inkstų.

Poūmis ir lėtinis toksiškumas

Intraveninės infuzijos tyrimų metu buvo nustatyta, kaip zoledrono rūgštis veikė žiurkių inkstus, kai buvo skiriama 0,6 mg/kg dozė 15 min. infuzija kas 3 dienas, iš viso 6 kartus (kumuliacinė dozė, atitinkanti AUC, maždaug 6 kartus didesnį negu gydomoji ekspozicija žmogui). Šunys gerai toleravo penkias 15 min. 0,25 mg/kg dozės infuzijas kas 2–3 savaites (kumuliacinė dozė 7 kartus didesnė negu gydomoji ekspozicija žmogui). Intraveninio boliuso tyrimų metu gerai toleruojamos dozės mažėjo ilgėjant tyrimo trukmei: žiurkės ir šunys gerai toleravo atitinkamai 0,2 mg/kg ir 0,02 mg/kg paros dozes 4 savaites, o 52 savaites – tik atitinkamai 0,01 mg/kg ir 0,005 mg/kg.

Kartotinai vartojant ilgiau, kai kumuliacinė ekspozicija buvo daug didesnė už didžiausią numatomą ekspoziciją žmogui, toksiškai paveikiami kiti organai, įskaitant virškinimo traktą ir kepenis bei infuzijos į veną vietą. Klinikinė šių radinių reikšmė nežinoma. Kartotinių dozių tyrimų metu dažniausiai buvo nustatomas padidėjęs augančių gyvūnų ilgųjų kaulų metafizių pirmiausia akytosios medžiagos kiekis vartojant beveik visas dozes. Tai rodo junginio farmakologinį antirezorbcinį aktyvumą.

Reprodukcinis toksiškumas

Teratologiniai tyrimai buvo atlikti su dviejų rūšių gyvūnais, vaistą skiriant po oda. Žiurkėms, gavusioms $\geq 0,2$ mg/kg dozę, stebėtas teratogeninis poveikis, pasireiškęs išoriniais, vidaus organų ir skeleto sklaidos defektais. Žiurkėms distocija stebėta skiriant mažiausią tiriamąją dozę (0,01 mg/kg kūno svorio). Jokio teratogeninio ar embriotoksinio (fetotoksinio) poveikio nestebėta triušiams, tačiau patelėms, gavusioms 0,1 mg/kg dozę, toksinis poveikis išryškėjo dėl sumažėjusios kalcio koncentracijos serume.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Zoledrono rūgštis neveikė mutageniškai atliktų mutageniškumo testų metu, o kancerogeniškumo tyrimai neatskleidė jokio kancerogeninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Natrio citratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Saugoti šį vaistinį preparatą nuo kontakto su bet kokiais kalcio turinčiais tirpalais. Aclasta draudžiama maišyti ar švirkšti į veną su bet kuriais kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto butelio: 3 metai

Atidaryto butelio: 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje

Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau vaisto nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

100 ml tirpalo yra permatomo plastiko (cikloolefino polimero) butelyje, užkimštame fluoropolimeru padengtu brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio/polipropileno dangteliu su nuimama dalimi.

Aclasta išleidžiamas pakuotėmis po vieną butelį, vieningomis arba grupinėmis pakuotėmis, sudarytomis iš penkių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 1 butelis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Vartoti galima tik skaidrų, be nuosėdų ir nepakeitusį spalvos tirpalą.

Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Ruošiant preparatą ir infuzijos metu būtina laikytis aseptikos reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2005-04-15
Rinkodaros teisės paskutiniojo atnaujinimo data: 2010-04-15

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

II priedas

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

• SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rinkodaros teisės turėtojas (RTT) turi užtikrinti, kad mokomoji programa, įgyvendinta patvirtintai indikacijai, osteoporozės gydymui moterims po menopauzės ir vyrams, kuriems padidėjusi kaulų lūžių rizika, įskaitant pacientus, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklo lūžis, yra praplėsta ir prieinama visiems asmenims, turintiems teisę vaistinio preparato išrašyti pagal naują indikaciją: su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusios osteoporozės gydymui moterims po menopauzės ir vyrams, kuriems padidėjusi kaulų lūžių rizika. Mokomąją programą sudaro:

- gydytojų mokomoji medžiaga,
- informacija pacientui.

Gydytojų mokomąją medžiagą turi sudaryti šie svarbiausi elementai:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Priminimo kortelė su tokia informacija:
 - Būtinybė nustatyti serumo kreatinino koncentraciją prieš pradėdant skirti Aclasta
 - Rekomendacija neskirti Aclasta pacientams, kurių kreatinino klirensas < 35 ml/min
 - Kontraindikacija vartoti nėščiosioms ir žindyvėms dėl galimo teratogeninio poveikio
 - Būtinybė užtikrinti tinkamą paciento hidraciją
 - Būtinybė Aclasta infuzuoti lėtai per ne mažesnę kaip 15 minučių laikotarpį
 - Dozavimas vieną kartą per metus
 - Kartu su Aclasta rekomenduojama vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D
 - Būtinybė pakankamai fiziškai judėti, nerūkyti ir sveikai maitintis
- Informacija pacientui

Turi būti pateikta informacija pacientui, kurią turi sudaryti šie svarbiausi elementai:

- Pakuotės lapelis
- Kontraindikacija vartoti nėščiosioms ir žindyvėms
- Būtinybė papildomai vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D, pakankamai fiziškai judėti, nerūkyti ir sveikai maitintis
- Svarbiausi sunkių nepageidaujamų reiškinių požymiai ir simptomai
- Kada kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą

• KITOS SĄLYGOS

Farmakologinio budrumo sistema

RTT turi garantuoti, kad farmakologinio budrumo sistema, pateikta Rinkodaros teisės modulyje 1.8.1. yra sukurta ir veikia prieš preparatui patenkant į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas

RTT įsipareigoja atlikti tyrimus ir papildomą farmakologinio budrumo veiklą, nurodytą farmakologinio budrumo plane, kaip numatyta rizikos valdymo plano (RVP) versijoje 006, pateiktoje Rinkodaros teisės paraiškų modulyje 1.8.2. ir bet kokiuose tolimesniuose RVP atnaujinimuose, suderintuose su Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetu (ŽVK).

RTT turi pateikti atnaujintą Rizikos valdymo planą, kaip galimą riziką jame nurodant "atipinius šlaunikaulio lūžius". Rizikos valdymo planas turi būti pateiktas iki 2011 metų spalio 6 dienos.

Remiantis ŽVK gairėmis „Dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų Rizikos valdymo sistemų“, atnaujintas RVP turi būti pateiktas vienu metu su sekančiu vaistinio preparato periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, atnaujintas RVP turi būti pateikiamas:

- Gavus duomenų, kurie gali įtakoti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą.
- Per 60 dienų pasiekus svarbius farmakologinio budrumo arba riziką mažinančius veiklos etapus.
- Pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

III priedas

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ (SU MĖLYNA DĖŽUTE) VIENINGAI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas
Zoledrono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vieno butelio 100 ml tirpalo yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
Vienas 100 ml butelis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
Atidarius: 24 val. laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road

Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/308/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIO ETIKETĖ VIENINGAI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas
Zoledrono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 butelyje yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
1 butelis – 100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
Atidarius: 24 val. laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/308/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS**SULANKSTOMA DĖŽUTĖ TARPINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas
Zoledrono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vieno butelio 100 ml tirpalo yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
Vienas 100 ml butelis
Grupinės pakuotės, sudarytos iš 5 butelių, kurių kiekviename yra 100 ml, dalis.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
Atidarius: 24 val. laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/308/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS**BUTELIO ETIKETĖ TARPINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas
Zoledrono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 butelyje yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
1 butelis – 100 ml
Grupinės pakuotės, sudarytos iš 5 butelių, kurių kiekviename yra 100 ml, dalis.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
Atidarius: 24 val. laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road

Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/308/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS KARTONO DĖŽUTĖS GRUPINEI PAKUOTEI (IŠKAITANT MĒLYNĄ DĖŽUTĘ)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas
Zoledrono rūgštis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vieno butelio 100 ml tirpalo yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
Grupinė pakuotė, sudaryta iš 5 butelių, kurių kiekviename yra 100 ml.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
Atidarius: 24 val. laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/308/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

B. PAKUOTĒS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas Zoledrono rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šio vaisto.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Lapelio turinys

1. Kas yra Aclasta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Aclasta
3. Kaip skiriamas Aclasta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Aclasta
6. Kita informacija

1. KAS YRA ACLASTA IR KAM JIS VARTOJAMAS

Aclasta sudėtyje yra veikliosios medžiagos zoledrono rūgšties. Jis priklauso vaistų, vadinamų bisfosfonatais ir vartojamų moterų po menopauzės ir vyrų osteoporozei ar gydymo steroidais sukeltai osteoporozei ir kaulų Paget'o ligai gydyti, grupei.

Osteoporozė

Osteoporozė – tai liga, kuri pasireiškia kaulų plonėjimu bei silpnėjimu ir kuri dažna moterims po menopauzės, tačiau ji galima ir vyrams. Menopauzės metu moterų kiaušidės nustoja gaminti moteriškuosius lytinius hormonus estrogenus, kurie padeda išlaikyti kaulus sveikais. Po menopauzės kaulai plonėja, tampa silpnesni ir greičiau lūžta. Taip pat osteoporozė vyrams ir moterims gali pasireikšti dėl ilgalaikio steroidų, kurie gali pažeisti kaulų stiprumą, vartojimo. Daugeliui osteoporozė sergančių pacientų nepasireiškia jokių požymių, tačiau jiems vis tiek yra padidėjęs kaulų lūžių pavojus, kadangi dėl osteoporozės jų kaulai tapo silpnesni. Kraujyje cirkuliuojančių lytinių hormonų (daugiausia iš androgenų susidariusių estrogenų) kiekio sumažėjimas irgi gali veikti palaipsnių kaulų masės mažėjimą vyrams. Tiek moterims, tiek ir vyrams Aclasta stiprina kaulus, todėl jie rečiau lūžta. Aclasta taip pat vartojamas pacientams, kurie neseniai susilaužė šlaunikaulio kaklą patyrę nedidelę traumą (pavyzdžiui, nukritę); ir todėl jiems yra padidėjusi tolesnių kaulų lūžių rizika.

Kaulų Paget'o liga

Normalu, kad senas kaulas pašalinamas ir jį pakeičia nauja kaulinė medžiaga. Šis procesas vadinamas kaulų rekonstrukcija. Sergant Paget'o liga, kaulų rekonstrukcija vyksta per greitai, o nauja kaulinė medžiaga formuojasi netvarkingai, todėl ji būna silpnesnė negu normali. Jeigu liga negydoma, kaulai gali deformuotis, skaudėti ir lūžti. Vartojant Aclasta, sunormalėja kaulų rekonstrukcija, užtikrinamas normalus kaulo formavimasis ir atstatomas kaulo stiprumas.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ JUMS SKIRIANT ACLASTA

Prieš Aclasta vartojimą laikykitės visų gydytojo nurodymų.

Jums negalima skirti Aclasta

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) zoledrono rūgščiai, kitiems bisfosfonatams arba bet kuriai pagalbinei Aclasta medžiagai;
- jeigu yra hipokalcemija (t.y. per maža kalcio koncentracija kraujyje);
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Prieš Aclasta vartojimą pasakykite gydytojui:

- jeigu vartojate Zometa, kurios sudėtyje yra tos pačios veikliosios medžiagos, kaip ir Aclasta sudėtyje;
- jeigu sergate ar sirgote inkstų liga;

- jeigu negalite kasdien vartoti kalcio papildų;
- jeigu Jums chirurgiškai pašalintos kelios ar visos prieskydinės liaukos kakle;
- jeigu Jums pašalinta žarnų dalis.

Prieš pradėdami vartoti Aclasta pasakykite gydytojui, jeigu Jums skaudėjo ar skauda, patinsta ar tirpsta dantenos ir (arba) žandikaulis, taip pat jeigu yra pasunkėjusio žandikaulio pojūtis arba iškritę dantis. Prieš pradėdami gydytis pas odontologą arba prieš atliekamą odontologinę operaciją pasakykite savo odontologui, kad esate gydomas Aclasta.

Vaikams

Aclasta nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims. Aclasta vartojimas vaikams ir paaugliams netirtas.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Gydytojui ypač svarbu žinoti apie visus Jūsų vartojamus vaistus, ypač jeigu vartojate bet kokių inkstus žalojančių vaistų (pvz., aminoglikozidų) arba diuretikų (šlapimą varančių vaistų), kurie gali sukelti dehidraciją (skysčių netekimą).

Aclasta vartojimas su maistu ir gėrimais

Prieš Aclasta vartojimą ir po jo gerkite pakankamai skysčių (mažiausiai vieną ar dvi stiklines) taip, kaip nurodė gydytojas. Tai apsaugos nuo dehidracijos (skysčių netekimo). Aclasta vartojimo dieną galite valgyti įprastai. Visa tai ypač svarbu daryti diuretikų (šlapimą varančių vaistų) vartojantiems pacientams ir senyviems pacientams.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Informacijos apie zoledrono rūgšties vartojimą nėščiosioms nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį vaisto poveikį reprodukcijai. Be to, nėra informacijos apie Aclasta vartojimą žindančioms moterims. Jei esate nėščia ar planuojate pastoti, Aclasta vartoti draudžiama.

Jei žindote kūdikį, Aclasta vartoti draudžiama.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei vartodami Aclasta jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų iki tol, kol pasijusite geriau.

3. KAIP SKIRIAMAS ACLASTA

Atidžiai laikykitės visų Jūsų gydytojo ar slaugytojos nurodymų. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Prieš kiekvienos Aclasta dozės skyrimą Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų inkstų veiklą (kreatinino koncentraciją kraujyje). Svarbu, kad kelias valandas prieš Aclasta skyrimą Jūs išgertumėte mažiausiai vieną arba dvi stiklines skysčių (pavyzdžiui, vandens), kaip nurodys Jūsų gydytojas arba slaugytoja.

Osteoporozė

Įprasta dozė yra 5 mg, kurią gydytojas ar slaugytoja skirs Jums infuzija į veną vieną kartą per metus. Infuzijos trukmė – mažiausiai 15 minučių.

Jeigu neseniai lūžo šlaunikaulis, Aclasta rekomenduojama pradėti gydyti praėjus dviems arba daugiau savaitėms po šlaunikaulio atstatomosios operacijos.

Svarbu vartoti kalcio ir vitamino D papildų (pvz., tablečių) taip, kaip paskyrė gydytojas.

Sergant osteoporozė, Aclasta veikia vienerius metus. Jūsų gydytojas pasakys, kada Jums reikės skirti kitą dozę.

Paget'o liga

Įprasta dozė yra 5 mg, kurią gydytojas ar slaugytoja skirs Jums vienkartinė infuzija į veną. Infuzijos trukmė – mažiausiai 15 minučių. Aclasta gali veikti ilgiau kaip vienerius metus; Jūsų gydytojas pasakys, ar Jums reikės tolesnio gydymo.

Gydytojas gali Jums rekomenduoti vartoti kalcio ir vitamino D papildų (pvz., tablečių) bent pirmąsias 10 dienų po Aclasta vartojimo. Svarbu tiksliai laikytis nurodymų, kad po infuzijos kalcio kiekis Jūsų kraujyje netaptų per mažas. Gydytojas Jus supažindins su hipokalcemijos požymiais.

Pamiršus pavartoti Aclasta

Kaip galima greičiau kreipkitės į gydytoją ar ligoninę, kad būtų paskirta nauja vaisto vartojimo data.

Prieš nustojant vartoti Aclasta

Jei galvojate nustoti vartoti Aclasta, kitos dozės vartojimo dieną kreipkitės į gydytoją ir aptarkite tai su juo. Jūsų gydytojas patars ir nuspręs, kiek ilgai Jums reikia vartoti Aclasta.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Aclasta, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dėl jo dažniausiai specifinio gydymo nereikia.

Šalutiniai reiškiniai gali pasireikšti tam tikru dažniu, kuris apibūdinamas kaip nurodyta toliau:

Labai dažni:	pasireiškia daugiau kaip 1 pacientui iš 10
Dažni:	pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 100
Nedažni:	pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 1 000
Reti:	pasireiškia nuo 1 iki 10 pacientų iš 10 000
Labai reti:	pasireiškia mažiau kaip 1 pacientui iš 10 000
Dažnis nežinomas:	dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis.

Su pirmąja vaisto infuzija susijęs šalutinis poveikis yra labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 30% pacientų), tačiau po kartotinių infuzijų jis retėja. Daugelis šalutinių reiškinų (pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų ar sąnarių skausmas ir galvos skausmas) pasireiškia per pirmąsias tris dienas po Aclasta vartojimo. Jie paprastai yra lengvi ar vidutinio sunkumo ir praeina per tris dienas. Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vartoti nestiprių skausmą malšinančių vaistų, pvz., ibuprofeno ar paracetamolio, kad šie šalutiniai reiškiniai sumažėtų. Šalutinio poveikio pasireiškimo tikimybė mažėja su kiekvienos kitos Aclasta dozės vartojimu.

Labai dažnas šalutinis poveikis
karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis
galvos skausmas ir svaigimas, negalavimas, vėmimas, viduriavimas, raumenų skausmas, kaulų ir (arba) sąnarių skausmas, nugaros, rankų ar kojų skausmas, į gripą panašūs požymiai (pvz., nuovargis, šaltkrėtis, sąnarių ir raumenų skausmas), šaltkrėtis, nuovargio ir interesų stokos pojūtis, silpnumas, skausmas, negalavimas, odos reakcijos, pavyzdžiui, paraudimas, injekcijos vietos patinimas ir (arba) skausmas.

Paget'o liga sergantiems pacientams pasireiškia sumažėjusio kalcio kiekio kraujyje požymių, pvz., raumenų spazmai, tirpimo ar dilgčiojimo jausmas, ypač aplink burną.

Osteoporozei gydyti Aclasta vartojančioms moterims po menopauzės pasireiškė nereguliarus širdies ritmas (prieširdžių virpėjimas). Šiuo metu nežinoma, ar Aclasta sukelia šį nereguliarų širdies ritmą, tačiau jei, vartojant Aclasta, Jums pasireikštų tokių požymių, pasakykite apie tai gydytojui.

Nedažnas šalutinis poveikis

gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, apetito nebuvimas, nemiga, mieguistumas, kuriam kartu gali būti būdingas sumažėjęs budrumas ir suvokimas, dilgčiojimo ar tirpimo jausmas, ypatingai stiprus nuovargis, drebinimas, laikinas sąmonės netekimas, akies infekcija ar dirginimas arba uždegimas su skausmu ir paraudimu,

padidėjęs akių jautrumas šviesai, svaigimo pojūtis, padidėjęs kraujospūdis, veido ir kaklo raudonis, kosulys, dusulys, sutrikęs virškinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, sausumas burnoje, rėmuo, odos bėrimas, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys, odos paraudimas, kaklo skausmas, sustingę raumenys, kaulai ir (arba) sąnariai, patinę sąnariai, raumenų spazmai, peties skausmas, krūtinės ląstos ir krūtinės raumenų skausmas, sąnarių uždegimas, raumenų silpnumas, pakitę inkstų tyrimų rezultatai, nenormaliai dažnas šlapinimasis, patinę rankos, čiurnos ar pėdos, troškulys, danties skausmas, sutrikęs skonio pojūtis.

Taip pat gauta pranešimų apie šį nepageidaujamą poveikį (dažnis nežinomas): sunkios alerginės reakcijos, įskaitant galvos svaigimą ir sunkumą kvėpuoti, patinimą (daugiausia veido ir gerklės), kraujospūdžio sumažėjimą, burnos, dantų arba žandikaulio skausmas, patinimas arba opos burnoje, žandikaulio tirpimo arba apsunkimo pojūtis, danties iškritimas, inkstų sutrikimai (pvz., sumažėjusi šlapimo gamyba ir išsiskyrimas), antrinė dehidratacija dėl po vartojimo atsiradusių simptomų, pvz., karščiavimo, vėmimo ar viduriavimo.

Retais atvejais ilgai nuo osteoporozės gydomiems pacientams gali nepaprastoje vietoje lūžti šlaunies kaulas. Jeigu jaučiate šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, silpnumą ar diskomfortą, kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti ankstyvi galimo šlaunikaulio lūžio požymiai.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių reiškinių, pasakykite gydytojui.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

5. KAIP LAIKYTI ACLASTA

Gydytojas, vaistininkas ar slaugytoja žino, kaip tinkamai laikyti Aclasta.

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Ant dėžutės ar butelio po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Aclasta vartoti negalima.
- Neatidarytam buteliui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Atidarius butelį, preparatą reikia vartoti nedelsiant, kad būtų išvengta mikrobiologinio užteršimo. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau vaisto nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

6. KITA INFORMACIJA

Aclasta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Viename butelyje su 100 ml tirpalo yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu). Viename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

Aclasta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Aclasta yra skaidrus ir bespalvis tirpalas. Vaistas tiekiamas 100 ml plastiko buteliais su paruoštu vartoti infuziniu tirpalu. Aclasta išleidžiamas pakuotėmis po vieną butelį, vieningomis arba grupinėmis pakuotėmis, sudarytomis iš penkių pakuočių, kurių kiekvienoje yra 1 butelis. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

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

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu>

INFORMACIJA TIK SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams (žr. 3 skyrių):

Kaip paruošti ir vartoti Aclasta

- Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas yra paruoštas vartoti.

Vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti. Vartoti galima tik skaidrų, be nuosėdų ir nepakeitusį spalvos tirpalą. Aclasta draudžiama maišyti ar švirkšti į veną kartu su bet kokiais vaistiniais preparatais, jį reikia lašinti per atskirą infuzinę sistemą vienodu greičiu. Infuzijos trukmė turi būti ne mažesnė kaip 15 min. Saugoti, kad Aclasta nekontaktuotų su kalcio turinčiais tirpalais. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Ruošiant preparatą ir infuzijos metu būtina laikytis aseptikos reikalavimų. Infuzija atliekama pagal įprastinę medicinos praktiką.

Kaip laikyti Aclasta

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Ant dėžutės ar butelio nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Aclasta vartoti negalima.
- Neatidarytam buteliui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Atidarius butelį, preparatą reikia vartoti nedelsiant, kad būtų išvengta mikrobinio užteršimo. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau preparato nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui leisti sušilti iki kambario temperatūros.

IV priedas

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISŲ PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Aclasta mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Bisfosfonatai yra vaistiniai preparatai, vartojami kaulų sutrikimams, taip pat hiperkalcemijai, gydyti ir jų profilaktikai bei kaulų sutrikimų profilaktikai pacientams, sergantiems vėžiu, osteoporozei ir Paget'o ligai gydyti.

Atsižvelgiant į farmakologinio budrumo darbo grupės (PhVWP) 2008 m. atliktą peržiūrą, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alendrono rūgšties, informaciniuose dokumentuose visoje Europoje nutarta pateikti įspėjimą dėl proksimalinės šlaunikaulio kūno dalies atipinius įtampos lūžius. PhVWP šį klausimą dar kartą svarstė 2010 m. balandžio mėn., kadangi gauta pranešimų apie su kitais bisfosfonatais susijusius atvejus, patvirtinančių nuomonę, kad atipiniai įtampos kaulų lūžiai būdingi visai bisfosfonatų grupei.

Atsižvelgdama į PhVWP diskusijas ir duomenis iš publikuotos literatūros ir pranešimus, gautus po vaisto patiekimo rinkai, patvirtinančius, kad atipiniai įtampos kaulų lūžiai gali būti būdingi visai bisfosfonatų grupei, Europos Komisija pradėjo procedūrą pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį ir kreipėsi į Žmonėms skirtų vaistų komitetą (CHMP), kad jis pateiktų savo nuomonę dėl priemonių, kurios yra būtinos užtikrinti saugų ir veiksmingą vaistinių preparatų, kuriuose yra bisfosfonatų, naudojimą, bei jų rinkodaros teisės galiojimo, pakeitimo, sustabdymo ar panaikinimo.

CHMP peržiūrėjo turimus ikiklinikinių ir histologinių tyrimų duomenis, susijusius klinikinius ir epidemiologinius tyrimus, pranešimus po vaisto patiekimo rinkai ir publikuotą literatūrą.

Ikiklinikiniai duomenys

Nors ikiklinikiniai tyrimai suteikė nedaug informacijos apie bisfosfonatų keliamą atipinių kaulų lūžių riziką, kai kurie iš jų parodė, kad bisfosfonatų sukeltas kaulų apykaitos slopinimas gali padidinti mikropažeidimų ir galutinių glikacijos produktų sankaupą, kuri lemia kaulo biomechaninių savybių pokyčius (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Tačiau ne visi ikiklinikiniai tyrimai įrodė alendrono rūgšties nepageidaujamą poveikį kaului (Burr et al²).

Šlaunikaulio atipinio lūžio apibrėžimas

Amerikos kaulų ir mineralų apykaitos tyrimo draugijos (angl. *American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR*) darbo grupė, nagrinėjanti atipinius šlaunikaulio subtrochanterinius ir diafizės lūžius, nustatė didžiuosius ir mažuosius atipinių šlaunikaulio lūžių požymius (Shane et al, 2010³) ir mano, kad tais atvejais, kurie vertinami kaip atipinio šlaunikaulio lūžio atvejai, turi pasireikšti visi didieji požymiai, nors ir mažieji požymiai dažnai aprašomi atipinio šlaunikaulio lūžio atvejais, tačiau jie pasireiškia ne visiems pacientams.

¹ Brennan O et al The effects of estrogen deficiency and bisphosphonate treatment on tissue mineralisation and stiffness in an ovine model of osteoporosis. *J Biomech* 2011; 44:386-90

Hofstaetter JG et al The effects of high-dose, long-term alendronate treatment on microarchitecture and bone mineral density of compact and trabecular bone in the proximal femur of adult male rabbits. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 30: 937-944

Mashiba T et al Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 613-620

O'Neal JM et al One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation. *Bone* 2010; 47: 241-247

Tang SY et al Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risedronate or alendronate. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 887-894

² Burr DB et al Effects of one to three years treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk. *J Orthop Res* 2009; 27: 1288-1292

³ Shane E et al Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-2294

CHMP, remdamasis keliais spontaniniais pranešimais apie skeveldrinius šlaunikaulio atipinius lūžius, kuriuos sukėlė bisfosfonatai, publikuotu vieno atvejo pranešimu (Schneider, 2006⁴), taip pat preliminariais duomenimis, pateiktai per ASBMR posėdį spalio mėn. (Nitcher et al, 2010⁵), atlikdamas šį vertinimą sutiko su atvejo apibrėžimo pakeitimu, pagal kurį „neskeveldrinis“ labiau priskiriamas šlaunikaulio atipinio lūžio mažiesiems požymiams nei didiesiems požymiams.

Atipinių kaulų lūžių mechanizmas

Atipinių kaulų lūžių atsiradimo mechanizmas (-ai), pacientams, vartojantiems bisfosfonatus, nėra aiškus (-ūs). Tačiau tam tikri atipinių kaulų lūžių, susijusių su bisfosfonatų vartojimu, mechanizmai buvo postuluojami. Manoma, kad pagrindinis mechanizmas yra kaulų apykaitos slopinimas, turintis įtakos kaulo senėjimui ir neleidžiantis užgyti natūraliai atsirandantiems įtampos lūžiams arba atitolinantis jų užgijimą, nors tam ir nėra galutinių įrodymų.

Epidemiologiniai tyrimai

Nors kai kurie epidemiologiniai tyrimai rodo, kad subtrochanteriniai ir šlaunikaulio kūno lūžiai gali būti įprasti osteoporoziniai lūžiai (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), kiti tyrimai rodo, kad ilgalaikis bisfosfonatų vartojimas gali padidinti subtrochanterinių ir šlaunikaulio kūno lūžių riziką (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang & Bhattacharyya, 2011¹⁰). Tačiau šie tyrimai nėra susiję konkrečiai su atipiniais šlaunikaulio lūžiais, kadangi jie nesuteikia informacijos apie lūžių radiografinį vaizdą.

Radiografiniu metodu patvirtinti požymiai, nustatyti atliekant tyrimus, suteikiančius konkrečios informacijos apie atipinius šlaunikaulio lūžius, reiškia, kad šie lūžiai gali būti susiję su bisfosfonatų vartojimu. Atvejo ir kontrolės tyrimai suteikė informacijos apie reikšmingą atipinio šlaunikaulio lūžio ir bisfosfonatų vartojimo tarpusavio ryšį (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). Kiti tyrimai, kuriuos atlikus gauta informacijos apie radiografinius požymius, taip pat parodė, kad atipinis šlaunikaulio lūžis dažniau pasireiškia pacientams, gydomiems bisfosfonatais, nei pacientams, kurie jo nevartojo. Šis lūžių dažnis gali didėti ilgėjant gydymo bisfosfonatais trukmei (Dell et al, 2010¹³, Schilcher et al, 2009¹⁴).

Pranešimai, gauti po vaisto patiekimo rinkai

Po vaisto patiekimo rinkai, 2008 m. PhVWP atlikus peržiūrą, gauta daugiau pranešimų apie atipinius šlaunikaulio lūžius, galimai susijusius su bisfosfonatų vartojimu. Nors dauguma pranešimų

⁴ **Schneider P.** Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006; 61: 31-33

⁵ **Nitcher J et al** Subtrochanteric femoral stress fractures in patients on chronic bisphosphonate therapy: a case series. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Prieinamas adresu <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Prieiga 2011 m. balandžio 5 d.

⁶ **Abrahamsen B et al** Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1095-1102

⁷ **Abrahamsen B et al** Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5258-5265

⁸ **Vestergaard P et al** Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y

⁹ **Park-Wyllie LY et al** Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305:783-789

¹⁰ **Wang Z & Bhattacharyya T** Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011; DOI 10.1002/jbmr.233

¹¹ **Lenart BA et al** Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353-1362

¹² **Isaacs JD et al** Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3384-3392

¹³ **Dell R et al** A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Prieiga 2011 m. vasario 15 d.

¹⁴ **Schilcher J et al** Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. *Acta Orthopaedica* 2009; 80: 413-415

apie atipinius šlaunikaulio lūžius susiję su alendrono rūgšties vartojimu osteoporozei gydyti, po vaisto patiekimo rinkai gauta ir pranešimų, susijusių kitų bisfosfonatų vartojimu pagal osteoporozės (etidrono rūgštis, ibandrono rūgštis, rizedrono rūgštis ir zoledronatas), Paget'o ligos (zoledronatas) ir onkologines indikacijas (ibandrono rūgštis, pamidrono rūgštis ir zoledronatas). Šie pranešimai rodo, kad minėti kaulų lūžiai gali būti būdingi visai bisfosfonatų grupei. Dėl kitų bisfosfonatų, t. y. klodrono rūgšties, neridrono rūgšties ir tiludrono rūgšties, pranešimų negauta. Taip gali būti todėl, kad šie vaistiniai preparatai vartojami ne taip plačiai kaip kiti bisfosfonatai, todėl tarpusavio ryšio negalima atmesti.

Šiuo metu turima nedaug įrodymų, gautų iš literatūros ir spontaniškų pranešimų, patvirtinančių bisfosfonatų ir atipinių kitų kaulų lūžių (ne šlaunikaulio) tarpusavio ryšį. Įrodymų nepakanka galbūt todėl, kad atipiniai kitų kaulų (ne šlaunikaulio) lūžiai, susiję su bisfosfonatų vartojimu, yra nenustatomi arba apie juos nepranešama, ir todėl, kad šlaunikaulis, didžiausias kūno svorį laikantis kaulas, pasižymi unikaliomis savybėmis ir taip būtų galima paaiškinti atipinių kaulų lūžių atsiradimą tik šioje vietoje. Galima atipinių kitų kaulų lūžių (ne šlaunikaulio) rizika bus nagrinėjama.

Rizikos veiksniai

Nustatyti galimi atipinio šlaunikaulio lūžio, susijusio su bisfosfonatų vartojimu, rizikos veiksniai. Manoma, kad ilgalaikis bisfosfonatų vartojimas yra pagrindinis atipinių šlaunikaulio lūžių rizikos veiksnys. Visgi optimali bisfosfonatų vartojimo trukmė osteoporozei gydyti yra nežinoma. Šiuo metu nėra patikimų duomenų apie gydymo bisfosfonatais nutraukimo reikšmę. Nustatyta, kad gliukokortikoidai ir protonų siurblio inhibitoriai (PSI) gali būti svarbūs atipinio šlaunikaulio lūžio rizikos veiksniai. Gydymas kartu su kitais antirezorbciniais vaistais, pvz., hormonų pakaitine terapija ir raloksifenu, taip pat nustatytas kaip galimas rizikos veiksnys. Gretutinės ligos, kuriomis dažniausiai sergo pacientai, kuriems pasireiškė atipinis šlaunikaulio lūžis, išskyrus osteoporozę, buvo lėtinė obstrukcinė plaučių liga arba astma, reumatoidinis artritas ir diabetas.

Bendros išvados

CHMP, įvertinęs visus turimus įrodymus, nusprendė, kad bisfosfonatų vartojimas gali būti susijęs su atipinių šlaunikaulio lūžių rizika ir rekomendavo toliau pateiktą informaciją įtraukti į visų bisfosfonatų informacinius dokumentus:

- PCS 4.4 skyriuje (Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės) pateikti įspėjimą dėl šios rizikos ir nurodyti pagrindinius šių lūžių požymius ir galimą būtinybę nutraukti gydymą, jei įtariamas lūžis.
- PCS 4.8 skyriuje (Nepageidaujamas poveikis) nurodyti atipinį šlaunikaulio lūžį kartu su teiginiu, kad šis nepageidaujamas poveikis būdingas visai bisfosfonatų grupei.

Be to, CHMP, remdamasis įrodymų stoka dėl optimalios osteoporozės gydymo trukmės ir vertindamas gydymo trukmę kaip atipinių šlaunikaulio lūžių rizikos veiksnį, rekomendavo bisfosfonatų, skirtų osteoporozei gydyti, PCS 4.2 skyriuje nurodyti, kad būtina, ypač po 5 gydymo metų, periodiškai vertinti, ar konkrečiam pacientui reikia tęsti gydymą bisfosfonatais.

CHMP nusprendė, kad šios peržiūros išvados nekeičia atskirų bisfosfonatų, vartojamų pagal patvirtintas indikacijas, naudos ir rizikos santykio.

Preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pataisų pagrindas

Kadangi

- Komitetas apsvaustė procedūrą, kurią pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį dėl vaistinio preparato Aclasta pradėjo Europos Komisija.
- Komitetas apsvaustė visus pateiktus duomenis (ikiklinikinių, klinikinių ir epidemiologinių tyrimų, pranešimų po vaisto patiekimo rinkai, publikuotos literatūros), susijusius su bisfosfonatų vartojimu ir atipiniais šlaunikaulio lūžiais.
- Komitetas, remdamasis turimais įrodymais, daugiausiai gautais iš epidemiologinių tyrimų ir pranešimų, gautų vaistą patiekus rinkai, nusprendė, kad bisfosfonatų vartojimas gali būti susijęs su atipinių šlaunikaulio lūžių rizika. Be to, Komitetas nusprendė, kad pagrindinis rizikos veiksnys, susijęs su šiais lūžiais, yra ilgalaikis gydymas bisfosfonatais.
- Komitetas nusprendė, kad visų bisfosfonatų PCS 4.4 skyriuje reikia įspėti dėl atipinių šlaunikaulio lūžių rizikos ir šią nepageidaujamą reakciją taip pat nurodyti 4.8 skyriuje. Be to, Komitetas nusprendė osteoporozėi gydyti skirtų bisfosfonatų PCS 4.2 skyriuje nurodyti, kad būtina, ypač po 5 gydymo metų, periodiškai vertinti, ar konkrečiam pacientui reikia tęsti gydymą bisfosfonatais.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Aclasta rinkodaros teisės sąlygas (žr. A priedą). Preparato charakteristikų santraukos (PCS) ir pakuotės lapelio pakeitimai pateikiami I ir III B priede, o sąlygų keitimas išdėstytas šios nuomonės II priede.