

I pielikums

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pudele ar 100 ml šķīduma satur 5 mg zoledronskābes (*Zoledronic acid*) (monohidrāta veidā).

Viens ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes, kas atbilst 0,0533 mg zoledronskābes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām

Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana

- sievietēm pēc menopauzes,
- vīriešiem

ar palielinātu lūzumu risku, kā arī cilvēkiem ar nesenu kaulu trausluma izraisītu gūžas kaula lūzumu.

Osteoporozes, kas saistīta ar ilgstošu sistēmisko glikokortikosteroīdu lietošanu, ārstēšana

- sievietēm pēc menopauzes,
- vīriešiem

ar palielinātu lūzumu risku.

Pedžeta kaulu slimības ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Pēc-menopauzes osteoporozes, osteoporozes vīriešiem un osteoporozes, kas saistīta ar ilgstošu sistēmisko glikokortikosteroīdu lietošanu, ārstēšanai ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza 5 mg Aclasta infūzija, ko ievada reizi gadā.

Optimālais osteoporozes ārstēšanas laiks ar bifosfonātiem nav noteikts. Periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot Aclasta ieguvuma/riska faktoros, it īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas.

Pacientiem ar nesenu kaulu trausluma izraisītu gūžas kaula lūzumu Aclasta infūziju ieteicams veikt divas vai vairāk nedēļas pēc gūžas kaula lūzuma fiksēšanas (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pedžeta slimības ārstēšanai Aclasta drīkst parakstīt tikai ārsti, kam ir pieredze Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā. Ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza 5 mg Aclasta infūzija.

Pedžeta slimības atkārtota ārstēšana: specifiski dati par atkārtotu ārstēšanu nav pieejami. Pēc vienreizējas Aclasta lietošanas Pedžeta slimības ārstēšanai pacientiem ar atbildes reakciju novēro paildzinātu remisijas periodu. Tomēr pacientiem ar recidīvu, saistībā ar paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni serumā, pacientiem, kuriem nav izdevies panākt sārmainās fosfatāzes līmeņa serumā normalizēšanos, vai pacientiem ar simptomiem, ko nosaka medicīniskā prakse, jāapsver iespēja veikt atkārtotu ārstēšanu ar Aclasta (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pirms Aclasta ievadīšanas pacientam jānodrošina pietiekama hidratācija. Īpaši svarīgi tas ir gados veciem cilvēkiem un pacientiem, kuri saņem diurētiskus līdzekļus.

Saistībā ar Aclasta ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana. Turklāt pacientiem ar Pedžeta slimību noteikti ieteicams papildus lietot pietiekami daudz kalcija, kas atbilst vismaz 500 mg kalcija divreiz dienā, vismaz 10 dienas pēc Aclasta ievadīšanas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem ar nesenu kaulu trausluma izraisītu gūžas kaula lūzumu pirms pirmās Aclasta infūzijas ievadīšanas ieteicams saņemt piesātinošu D vitamīna devu 50 000-125 000 SV iekšķīgi vai intramuskulāri.

Simptomu rašanos, ko novēro pirmo 3 dienu laikā pēc devas lietošanas, var mazināt, lietojot paracetamolu vai ibuprofēnu tūlīt pēc Aclasta lietošanas.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Aclasta nedrīkst lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 35 ml/min (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir \geq 35 ml/min, deva nav jāpielāgo.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gados vecāki pacienti (\geq 65 g.v.)

Deva nav jāpielāgo, jo bioloģiskā pieejamība, izkliede un eliminācija gados vecākiem un gados jaunākiem pacientiem ir vienāda.

Pediātriskā populācija

Aclasta drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Aclasta (5 mg 100 ml infūzijai gatavā šķīdumā) ievada caur ventilētu infūzijas sistēmu un ar nemainīgu infūzijas ātrumu. Infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 15 minūtēm. Informāciju par Aclasta infūziju skatīt apakšpunktā 6.6.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem bisfosfonātiem vai jebkuru no palīgvielām.
- Pacientiem ar hipokalciēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Grūtniecības laikā un zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēc Aclasta ievadīšanas novēroti nieru darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu 4.8), it īpaši pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem, tai skaitā gados vecākiem pacientiem, nefrotoksisku zāļu lietošanu, ārstēšanu ar diurētiskām (skatīt apakšpunktu 4.5), vai dehidratāciju, kas radusies pēc Aclasta ievadīšanas. Pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem iepriekšminētiem riska faktoriem retos gadījumos attīstījās nieru mazspēja, kad bija nepieciešams veikt dialīzi, vai ar letālu iznākumu.

Lai mazinātu ar nierēm saistīto blakusparādību risku, nepieciešams veikt sekojošus piesardzības pasākumus:

- Pirms katras Aclasta devas ievadīšanas jānosaka kreatinīna klīrenss.
- Aclasta nedrīkst lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 35 ml/min (skatīt apakšpunktu 5.2).
- Pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem var būt pārejoši paaugstināts kreatinīna līmenis serumā.
- Riska grupas pacientiem ieteicams veikt regulāru kreatinīna līmeņa serumā kontroli.
- Lietojot Aclasta kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt nieru funkciju, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.5).
- Pacientiem, it īpaši gados vecākiem pacientiem un tiem, kuri saņem diurētikas, pirms Aclasta ievadīšanas jānodrošina pietiekama hidratācija.
- Viena Aclasta deva nedrīkst pārsniegt 5 mg un infūzijas ilgumam jābūt vismaz 15 minūtes (skatīt apakšpunktu 4.2).

Iepriekš pastāvoša hipokalciēmija jāārstē ar adekvātu kalcija un D vitamīna lietošanu pirms Aclasta terapijas sākšanas (skatīt apakšpunktu 4.3). Efektīvi jāārstē arī citi minerālvielu metabolisma traucējumi (piemēram, mazināta epitēlijķermenīšu rezerve, kalcija uzsūkšanās traucējumi zarnās). Ārstiem jāapsver šo pacientu klīniska kontrole.

Pedžeta kaulu slimībai ir raksturīgs paaugstināts metabolisms kaulos. Zoledronskābes ietekme uz kaulu metabolismu sākas ātri, tādēļ iespējama īslaicīga, dažreiz simptomātiska hipokalciēmija, un parasti tā visizteiktākā ir pirmajās 10 dienās pēc Aclasta infūzijas (skatīt apakšpunktu 4.8).

Saistībā ar Aclasta ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana. Turklāt pacientiem ar Pedžeta slimību noteikti ieteicams papildus lietot pietiekami daudz kalcija, kas atbilst vismaz 500 mg kalcija divreiz dienā, vismaz 10 dienas pēc Aclasta ievadīšanas (skatīt apakšpunktu 4.2). Pacienti jābūt informētiem par hipokalciēmijas simptomiem, un riska periodā viņiem jāveic atbilstoša klīniskā uzraudzība. Pirms Aclasta infūzijas veikšanas pacientiem ar Pedžeta slimību, ieteicams pārbaudīt kalcija līmeni serumā.

Pacientiem, kas lieto bisfosfonātus, arī Aclasta, reizēm novērotas stipras un dažkārt darba nespēju izraisošas sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos (skatīt apakšpunktu 4.8).

Aclasta satur to pašu aktīvo vielu, kas ir Zometa sastāvā (zoledronskābi), ko lieto onkoloģiskām indikācijām, un pacienti, kuri tiek ārstēti ar Zometa, nedrīkst lietot Aclasta.

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Pārsvārā saņemti ziņojumi par žokļu kaulu osteonekrozes gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar pretvēža preparātiem, tai skaitā bisfosfonātiem, arī zoledronskābi. Vairums šo pacientu saņēma arī ķīmijterapiju un kortikosteroīdus. Lielākā daļa ziņojumu attiecas uz dentālām ķirurģiskām manipulācijām, tādām kā zoba ekstrakcija. Daudziem novēroja lokālas infekcijas pazīmes, ieskaitot osteomiēlītu. Riska grupu pacientiem (piemēram, vēzis, ķīmijterapija, kortikosteroīdi, nepietiekama mutes dobuma higiēna), pirms terapijas uzsākšanas ar bisfosfonātiem, jāapsver iespēja veikt profilaktisku zobu sanācību. Terapijas laikā šiem pacientiem jāizvairās no invazīvām dentālām ķirurģiskām manipulācijām, ja tas ir iespējams. Pacientiem, kuriem attīstījusies žokļa osteonekroze lietojot bisfosfonātus, dentālas ķirurģiskas manipulācijas var saasināt stāvokli. Nav pieejama informācija, lai izlemtu, vai terapijas ar bisfosfonātiem pārtraukšana tiešām samazinās žokļu osteonekrozes attīstības risku pacientiem, kuriem nepieciešams veikt dentālas procedūras. Lēmumu par terapiju jāpieņem ārstam vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot ieguvumu/riska faktoros.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un daži pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bifosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvumu un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bifosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bifosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavēties ziņot par sāpēm augšstilbā, gūžas vai cirksņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm. Zoledronskābe netiek sistēmiski metabolizēta un neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus *in vitro* (skatīt apakšpunktu 5.2). Zoledronskābe nav stipri saistīta ar plazmas olbaltumiem (saistīti ir aptuveni 43-55%), tāpēc mijiedarbība ar olbaltumvielām stipri saistītu zāļu aizstāšanas dēļ nav paredzama.

Zoledronskābe tiek izvadīta caur nierēm. Jāievēro piesardzība, kad Aclasta tiek ievadīts kopā ar zālēm, kas var nozīmīgi ietekmēt nieru darbību (piemēram, aminoglikozīdiem vai diurētiskiem līdzekļiem, kas var izraisīt dehidratāciju) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var palielināties citu zāļu, kas primāri tiek izvadītas caur nierēm, sistēmiskā iedarbība.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par zoledronskābes lietošanu grūtniecēm. Zoledronskābes pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksisku ietekmi uz vairošanos, tostarp anomāliju rašanos (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Zīdīšanas periods

Nav zināms, vai zoledronskābe izdalās mātes pienā cilvēkam. Aclasta ir kontrindicēts grūtniecības laikā un arī sievietēm zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.3).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Aclasta nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām izvērtēja zoledronskābes izraisītās, ar vecāku un F1 paaudzes fertilitāti saistītās nevēlamās blakusparādības. Dzīvniekiem attīstījās pārspīlēta farmakoloģiskā iedarbība, kas saistīta ar savienojuma inhibējošo iedarbību uz kalcija mobilizēšanos skeleta kaulaudos, kā rezultātā attīstījās pirmsdzemdību hipokalcēmija, kas ir bisfosfonātu klasei raksturīga blakusparādība, distocija un pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts. Tādēļ šie rezultāti neļauj izdarīt secinājumus par Aclasta ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lai gan nav veikti pētījumi, lai novērtētu Aclasta ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tādas nevēlamas blakusparādības, kā, piemēram, reibonis, var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kopumā procentuālais pacientu skaits, kuriem pēc pirmās, otrās un trešās infūzijas novēroja nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi 44,7%, 16,7% un 10,2%. Pēc pirmās infūzijas novēroto individuālo nevēlamo blakusparādību attīstības biežums bija sekojošs: drudzis (17,1%), mialģija (7,8%), gripai līdzīgi simptomi (6,7%), artralģija (4,8%) un galvassāpēs (5,1%). Šo nevēlamo blakusparādību attīstības biežums būtiski samazinājās pēc katras nākamās ikgadējās Aclasta devas ievadīšanas. Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību attīstās pirmo trīs dienu laikā pēc Aclasta lietošanas. Vairums šo nevēlamo blakusparādību bija viegli līdz vidēji smagi izteikti un izzuda trīs dienu laikā pēc blakusparādības rašanās. Zemāk aprakstītā nelielā klīniskajā pētījumā, kurā pacientiem veica nevēlamo blakusparādību profilaksi, procentuāli mazākam pacientu skaitam novēroja nevēlamās blakusparādības pēc pirmās, otrās un trešās infūzijas - attiecīgi 19,5%, 10,4% un 10,7%.

Nevēlamo blakusparādību rašanos, ko novēro pirmo trīs dienu laikā pēc devas lietošanas, var mazināt, lietojot paracetamolu vai ibuprofēnu pēc nepieciešamības tūlīt pēc Aclasta lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.2).

HORIZON – *Pivotal Fracture Trial* [PFT] (skatīt apakšpunktu 5.1) kopējais priekškambaru mirdzēšanas attīstības biežums bija 2,5% (96 no 3 862) pacientu, kuri saņēma Aclasta, un attiecīgi 1,9% (75 no 3 852) pacientu, kuri saņēma placebo. Priekškambaru mirdzēšanas kā nozīmīgas blakusparādības biežums bija lielāks pacientu grupā, kuri saņēma Aclasta (1,3%) (51 no 3 862), salīdzinot ar biežumu pacientu grupā, kuri saņēma placebo (0,6%) (22 no 3 852). Mehānisms, kas izraisa priekškambaru mirdzēšanas biežuma pieaugumu, nav zināms. Osteoporozes pētījumos (PFT, HORIZON – *Recurrent Fracture Trial* [RFT]) apvienotie dati par priekškambaru mirdzēšanu bija līdzīgi Aclasta (2,6%) un placebo (2,1%) grupā. Priekškambaru mirdzēšanas nopietnas blakusparādības apkopotā sastopamība bija 1,3%, lietojot Aclasta, un 0,8%, lietojot placebo.

1. tabulā nevēlamās blakusparādības apkopotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu un biežuma standarta klasifikācijai. Uzskaitītām blakusparādībām rašanās biežums definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula.

Infekcijas un infestācijas	<i>Retāk</i>	Gripa, nazofaringīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i>	Anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Nav zināmi**</i>	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā retos gadījumos bronhospazma, nātrene un angioneirotiskā tūska un ļoti retos gadījumos anafilaktiskas reakcijas/šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Hipokalciēmija* Anoreksija, samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	<i>Retāk</i>	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Galvassāpes, reibonis Letarģija, parestēzija, miegainība, trīce, sinkope, garšas sajūtas pārmaiņas
Acu bojājumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i> <i>Reti</i> <i>Nav zināmi**</i>	Acs apsārtums Konjunktivīts, sāpes acīs Uveīts, episklerīts, irīts Sklerīts un orbītas iekaisums
Ausu un labirinta bojājumi	<i>Retāk</i>	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Priekškambaru mirdzēšana Sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i> <i>Nav zināmi**</i>	Hipertensija, pietvīkums Hipotensija (dažiem pacientiem ar predisponētiem riska faktoriem)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<i>Retāk</i>	Klepus, aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Slikta dūša, vemšana, caureja Dispepsija, sāpes vēdera augšējā daļā, sāpes vēderā, gastroezofageāls atvīlnis, aizcietējums, sausums mutē, ezofagīts, zobu sāpes, gastrīts [#]
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Retāk</i>	Izsitumi, hiperhidroze, nieze, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i> <i>Reti</i> <i>Nav zināmi**</i>	Mialģija, artralģija, sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs Sāpes kaklā, skeleta muskuļu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu spazmas, sāpes plecā, sāpes skeleta krūšu muskuļos, sāpes skeleta muskuļos, locītavu stīvums, artrīts, muskuļu vājums Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi† (bifosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības) Žokļa kaulu osteonekroze (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8 „Grupai raksturīgā iedarbība”)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i> <i>Nav zināmi**</i>	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pollakiūrija, proteīnūrija Nieru darbības traucējumi. Pacienti ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem, piemēram, gados vecākiem pacientiem, nefrotoksisku zāļu lietošanu, ārstēšanu ar diurētiskām, vai dehidratāciju pēc infūzijas periodā, retos gadījumos attīstījās nieru mazspēja, kad bija nepieciešams veikt dialīzi, vai ar letālu iznākumu. (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8 „Grupai raksturīgā iedarbība”)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Ļoti bieži</i> <i>Bieži</i>	Drudzis Gripai līdzīgi simptomi, drebuļi, nogurums, astēnija, sāpes, nespēks, reakcijas infūzijas vietā

	<i>Retāk</i>	Perifēriska tūska, slāpes, akūtās fāzes reakcijas, sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirds slimībām
	<i>Nav zināmi**</i>	Sekundāri dehidratācijas simptomi pēc devas ievadīšanas, piemēram, drudzis, vemšana un caureja
Izmeklējumi	<i>Bieži</i>	Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis asinīs
	<i>Retāk</i>	Pazemināts kalcija līmenis asinīs

Novērotas pacientiem, kuri Aclasta lietoja kopā ar glikokortikosteroīdiem.

* Bieži sastopams tikai Pedžeta slimības gadījumā.

** Pamatojoties uz pēc-reģistrācijas periodā saņemtajiem ziņojumiem. Blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

† Ziņots pēc reģistrācijas periodā.

Grupai raksturīgā iedarbība:

Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābe izraisa nieru darbības traucējumus, kas izpaudās kā nieru darbības pavājināšanās (t.i., paaugstināts kreatinīna līmenis serumā) un retos gadījumos kā akūta nieru mazspēja. Nieru darbības traucējumi novēroti pēc zoledronskābes lietošanas, īpaši pacientiem ar iepriekš pastāvošiem nieru darbības traucējumiem vai papildu riska faktoriem (piemēram, gados vecākiem pacientiem, vēža slimniekiem, kuriem veikta ķīmijterapija, vienlaicīgas nefrotoksisku zāļu lietošanas gadījumā, vienlaicīgas diurētiku lietošanas gadījumā, smagas dehidratācijas gadījumā), no kuriem lielākā daļa saņēma 4 mg devu ik pēc 3–4 nedēļām, taču to novēroja arī pacientiem pēc vienreizējas lietošanas.

Osteoporozes klīniskajos pētījumos kreatinīna klīrensa pārmaiņas (ko mērija katru gadu pirms devas lietošanas) un nieru mazspējas un nieru darbības traucējumu sastopamība trīs gadu laikā Aclasta un placebo grupās bija līdzīga. Tika novērota pārejoša kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās, ko novēroja 10 dienu laikā 1,8% ar Aclasta ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0,8% ar placebo ārstētu pacientu.

Hipokalciēmija

Osteoporozes klīniskajos pētījumos aptuveni 0,2% pacientu pēc Aclasta lietošanas radās nozīmīga kalcija koncentrācijas mazināšanās serumā (mazāk par 1,87 mmol/l). Simptomātiski hipokalciēmijas gadījumi netika novēroti.

Pedžeta slimības pētījumos simptomātisku hipokalciēmiju novēroja aptuveni 1% pacientu, no kuriem visi atveseļojās.

Pamatojoties uz laboratoriskajiem izmeklējumiem lielā klīniskajā pētījumā pārejoša, asimptomātiska kalcija līmeņa pazemināšanās asinīs (mazāk par 2,10 mmol/l) attīstījās 2,3% pacientu, kuri tika ārstēti ar Aclasta, salīdzinot ar 21% pacientu, kuri tika ārstēti ar Aclasta Pedžeta slimības pētījumos. Ar katru nākošo veikto infūziju, hipokalciēmijas attīstības biežums bija ievērojami mazāks.

Pēc-menopauzes osteoporozes, klīnisku lūzumu profilakses pēc gūžas kaula lūzuma un Pedžeta slimības pētījumos visi pacienti saņēma pietiekamu D vitamīna un kalcija papildterapiju (skatīt arī apakšpunktu 4.2). Klīniskajā pētījumā par klīnisku lūzumu profilaksi pēc nesena gūžas kaula lūzuma, D vitamīna līmenis netika regulāri pārbaudīts, tomēr lielākā daļa pacientu pirms Aclasta ievadīšanas saņēma piesātinošu D vitamīna devu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Vietējas reakcijas

Lielā klīniskajā pētījumā pēc zoledronskābes lietošanas tika ziņots par vietējām reakcijām infūzijas vietā (0,7%), piemēram, apsārtumu, pietūkumu un/vai sāpēm.

Žokļa osteonekroze

Retāk saņemti ziņojumi par osteonekrozes (pārsvarā žokļu) gadījumiem galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar bisfosfonātiem, ieskaitot zoledronskābi. Daudziem no šiem slimniekiem bija lokālas infekcijas, tostarp osteomielīta pazīmes un lielākā daļa ziņojumu attiecas uz vēža slimniekiem pēc zoba ekstrakcijas vai citām dentālām ķirurģiskām manipulācijām. Žokļu osteonekrozes gadījumā ir labi dokumentēti daudzējādi riska faktori, ieskaitot vēža diagnozi, vienlaicīgu terapiju (piemēram, ķīmijterapiju, staru terapiju, kortikosteroīdu lietošanu) un blakusslimības (piemēram, anēmiju, koagulopātijas, infekciju, anamnēzē esošu mutes dobuma slimību). Lai gan cēloņsakarība nav noteikta, ieteicams izvairīties no dentālām ķirurģiskām manipulācijām, jo atveseļošanās var būt ilgstoša (skatīt apakšpunktu 4.4). Lielā klīniskajā pētījumā

ar 7 736 pacientiem par žokļa osteonekrozi tika ziņots vienam pacientam, kas lietoja Aclasta, un vienam pacientam, kas tika ārstēts ar placebo. Abi gadījumi bija pārejoši.

4.9 Pārdozēšana

Klīniskā pieredze par akūtu saindēšanos ir ierobežota. Pacienti, kuri saņēmuši par ieteiktajām lielākās devas, rūpīgi jāuzrauga. Ja notikusi pārdozēšana, kas izraisījusi klīniski nozīmīgu hipokalciēmiju, to var novērst ar papildu perorālu kalcija lietošanu un/vai kalcija glikonāta intravenozu infūziju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāles, kas ietekmē kaulu struktūru un mineralizāciju, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05BA08

Darbības mehānisms

Zoledronskābe pieder pie slāpekli saturošo bisfosfonātu grupas un darbojas galvenokārt uz kaulaudiem. Tā ir osteoklastu mediētās kaulu rezorbcijas inhibitors.

Farmakodinamiskā ietekme

Bisfosfonātu selektīvā iedarbība uz kaulu pamatojas uz to augsto afinitāti pret mineralizētu kaulu.

Zoledronskābes galvenais molekulārais mērķis osteoklastā ir enzīms farnezilpirofosfāta sintetāze. Ilgo zoledronskābes darbības laiku nosaka tā lielā saistīšanās afinitāte pie farnezilpirofosfāta (FPP) sintetāzes aktīvās vietas un tās spēcīgā saistīšanās afinitāte pie kaula minerālvielas.

Aclasta terapija strauji samazināja kaulu vielmaiņas ātrumu no paaugstināta līmeņa pēc-menopauzē ar zemāko rezorbcijas marķieru līmeni pēc 7 dienām un zemāko veidošanās marķieru līmeni pēc 12 nedēļām. Pēc tam kaulu marķieri stabilizējās pēc-menopauzes diapazonā. Lietojot atkārtoti ik pēc gada, progresējošu kaulu vielmaiņas marķieru pazemināšanos nenovēroja.

Klīniskā efektivitāte pēc-menopauzes osteoporozes terapijā (PFT)

Aclasta efektivitāte un drošība, lietojot 5 mg devu reizi gadā 3 gadus, tika pierādīta sievietēm pēc menopauzes (7 736 sievietes vecumā no 65 līdz 89 gadiem) ar vai nu: augšstilba kaula kakliņa kaulu minerālu blīvuma (KMB) T-punktu skaitu $\leq -1,5$ un vismaz diviem viegliem vai vienu vidēji smagu esošu(iem) skriemeļu lūzumu(iem), vai augšstilba kaula kakliņa KMB T- punktu skaitu $\leq -2,5$ ar vai bez pierādītu esošu skriemeļu lūzumu(iem). 85% no visiem pacientiem pirms tam nebija lietojuši bisfosfonātu preparātus. Sievietes, kam tika vērtēta skriemeļu lūzumu sastopamība, vienlaikus nesāņēja terapiju osteoporozei, kas bija atļauta sievietēm, kam vērtēja gūžas kaula un visus klīniskos lūzumus. Vienlaikus osteoporozes terapija ietvēra: kalcitonīnu, raloksifēnu, tamoksifēnu, hormonu aizstājējterapiju, tibolonu, bet nebija atļauts lietot citus bisfosfonātus. Visas sievietes saņēma 1 000-1 500 mg elementāra kalcija un 400-1 200 SV D vitamīna papildinājumu dienā.

Ietekme uz morfometriskiem skriemeļu lūzumiem

Aclasta nozīmīgi mazināja vienu vai vairāku jaunu skriemeļu lūzumu sastopamību trīs gadu laikā un jau pēc pirmā gada (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti skriemeļu lūzuma ziņā pēc 12, 24 un 36 mēnešiem

Iznākums	Aclasta (%)	Placebo (%)	Absolūtā lūzumu biežuma mazināšanās % (TI)	Relatīvā lūzumu biežuma mazināšanās % (TI)
Vismaz viens jauns skriemeļu lūzums (0-1 gads)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Vismaz viens jauns skriemeļu lūzums (0-2 gadi)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Vismaz viens jauns skriemeļu lūzums (0-3 gadi)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**

** p <0,0001

Ar Aclasta ārstētiem 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem konstatēja par 60% mazāku skriemeļa lūzumu risku nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (p<0,0001).

Ietekme uz gūžas kaula lūzumiem

3 gadu laikā Aclasta izraisīja pastāvīgu iedarbību, kā rezultātā gūžas kaula lūzumu risks samazinājās par 41% (95% TI, no 17% līdz 58%). Gūžas kaula lūzumu biežums ar Aclasta ārstētiem pacientiem bija 1,44%, salīdzinot ar 2,49% ar placebo ārstētiem pacientiem. Šis riska samazinājums bija 51% pacientiem, kuri pirms tam nebija lietojuši bisfosfonātu preparātus, un 42% pacientiem, kuri vienlaikus saņēma osteoporozes terapiju.

Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

Visi klīniskie lūzumi tika apstiprināti, pamatojoties uz rentgenogrāfiskiem un/vai klīniskiem pierādījumiem. Šo rezultātu apkopojums sniegts 3. tabulā.

3. tabula Galveno klīnisko lūzumu mainīgo raksturlielumu sastopamības salīdzinājums starp terapijām 3 gadu laikā

Iznākums	Aclasta (N=3 875) gadījumu biežums (%)	Placebo (N=3 861) gadījumu biežums (%)	Absolūtā lūzumu biežuma mazināšanās, % (TI)	Relatīvā lūzumu sastopamības riska mazināšanās, % (TI)
Jebkurš klīniskais lūzums (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Klīniskais skriemeļu lūzums (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Nevertebrāls lūzums (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*

*p-vērtība <0,001, **p-vērtība <0,0001
(1) izņemot rokas un kājas pirkstu un sejas kaulu lūzumus
(2) ieskaitot klīniskus torakālo un klīniskus lumbālo skriemeļu lūzumus

Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

Aclasta būtiski palielināja mugurkaula lumbālās daļas, gūžas kaula un distālā spieķa kaula KMB, salīdzinot ar placebo terapiju visos laika punktos (6, 12, 24 un 36 mēnešos). Terapija ar Aclasta 3 gadu laikā izraisīja KMB palielināšanos par 6,7% lumbālajos skriemeļos, par 6,0% visā gūžā, par 5,1% augšstilba kaula kakliņā un par 3,2% distālā spieķa kaula daļā, salīdzinot ar placebo.

Kaulu histoloģija

152 pacientēm ar osteoporozi pēc menopauzes, kas ārstētas ar Aclasta (N=82) vai placebo (N=70), 1 gadu pēc trešās ikgadējās devas lietošanas tika iegūta kaulu biopsija no *crista iliaca*. Histomorfometriskā analīze pierādīja kaulu noārdīšanās mazināšanos par 63%. Ar Aclasta ārstētām pacientēm nenoteica osteomalāciju, kaulu smadzeņu fibrozi vai izlocītu kaulu veidošanos. Visās 82 no Aclasta lietojošiem pacientiem iegūtās biopsijās, izņemot vienu, bija nosakāms tetraciklīna marķējums. Mikrodatorotomogrāfijas (μDT) analīzes pierādīja paaugstinātu trabekulāro kaulu tilpumu un trabekulārās kaula arhitektonikas saglabāšanos pacientiem, kas ārstēti ar Aclasta, salīdzinot ar placebo.

Kaulu vielmaiņas marķieri

Pacientu apakšgrupās, kas ietvēra no 517 līdz 1 246 pacientus, pētījuma laikā regulāri tika novērtēti kauliem specifiska sārmainā fosfatāze (BSAP), I tipa kolagēna seruma N-terminālais propeptīts (P1NP) un seruma beta-C-telopeptīdi (b-CTX). Terapija ar ikgadēju 5 mg Aclasta devu pēc 12 mēnešiem nozīmīgi mazināja BSAP par 30%, salīdzinot ar sākumstāvokli, kas pēc 36 mēnešiem saglabājās par 28% mazāks par sākumstāvokļa līmeni. P1NP pēc 12 mēnešiem nozīmīgi mazinājās par 61% no sākotnējā līmeņa un pēc 36 mēnešiem saglabājās par 52% mazāks par sākumstāvokļa līmeni. Pēc 12 mēnešiem nozīmīgi mazinājās b-CTX par 61% no sākumstāvokļa līmeņa, kas pēc 36 mēnešiem saglabājās par 55% mazāks no sākumstāvokļa līmeņa. Visa šā perioda laikā kaulu vielmaiņas marķieri katra gada beigās bija pre-menopauzei atbilstošās robežās. Atkārtota lietošana neizraisīja turpmāku kaulu vielmaiņas marķieru mazināšanos.

Ietekme uz augumu

Trīs gadus ilgā osteoporozes pētījumā katru gadu ar stadiometru tika mērīts augums stāvus. Aclasta grupā tika noteikta par aptuveni 2,5 mm mazāka auguma mazināšanās, salīdzinot ar placebo (95% TI: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

Darba nespējas dienas

Aclasta būtiski mazināja dienu ar ierobežotu aktivitāti un gultā pavadītu dienu muguras sāpju dēļ vidējo skaitu par attiecīgi 17,9 dienām un 11,3 dienām, salīdzinot ar placebo, un nozīmīgi mazināja dienu ar ierobežotu aktivitāti un gultā pavadītu dienu lūzumu dēļ vidējo skaitu par attiecīgi 2,9 dienām un 0,5 dienām, salīdzinot ar placebo (visi $p < 0,01$).

Osteoporozes ārstēšanas klīniskā efektivitāte pacientiem ar palielinātu kaulu lūzumu risku pēc nesena gūžas kaula lūzuma (RFT)

Klīnisko lūzumu, tai skaitā skriemeļu, neskriemeļu un gūžas kaulu lūzumu sastopamība tika izvērtēta pētījumā, kurā piedalījās 2 127 vīrieši un sievietes vecumā no 50 līdz 95 gadiem (vidējais vecums 74,5 gadi) ar nesenu (līdz 90 dienām) kaulu trausluma izraisītu gūžas kaula lūzumu, un kuri vidēji 2 gadus bija lietojuši pētījuma zāles. Aptuveni 42% pacientu augšstilba kaula kakliņa KMB T-punktu skaits bija zemāks par -2,5 un aptuveni 45% pacientu augšstilba kaula kakliņa KMB T-punktu skaits bija augstāks par -2,5. Aclasta ievadīja vienu reizi gadā, līdz pētījuma grupā vismaz 211 pacientiem tika apstiprināts klīniskais lūzums. D vitamīna līmenis netika regulāri pārbaudīts, tomēr lielākā daļa pacientu 2 nedēļas pirms infūzijas ievadīšanas saņēma piesātinošu D vitamīna devu (50 000 līdz 125 000 SV iekšķīgi vai intramuskulāras injekcijas veidā). Visi pacienti papildus saņēma 1 000-1 500 mg kalcija un 800-1 200 SV D vitamīna dienā. 95% pacientu saņēma infūziju divas vai vairāk nedēļas pēc gūžas kaula lūzuma fiksēšanas, un vidējais infūzijas veikšanas laiks bija aptuveni sešas nedēļas pēc gūžas kaula lūzuma fiksēšanas. Kā primārais efektivitātes rādītājs tika izmantots klīnisku lūzumu skaits pētījuma laikā.

Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

Informācija par galveno klīnisko lūzumu rādītāju sastopamību ir sniegta 4. tabulā.

4. tabula Galveno klīnisko lūzumu rādītāju sastopamības salīdzinājums starp ārstēšanas veidiem

Iznākums	Notikuma biežums, lietojot Aclasta (N=1 065) (%)	Notikuma biežums, lietojot placebo (N=1 062) (%)	Lūzumu skaita absolūtais samazinājums, % (TI)	Lūzumu sastopamības relatīvā riska samazināšanās, % (TI)
Jebkāds klīniskais lūzums (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Klīniskais skriemeļa lūzums (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Neskriemeļa lūzums (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

*p-vērtība <0,05, **p-vērtība <0,01
(1) Izņemot roku un kāju pirkstu un sejas kaulu lūzumus
(2) Ietverot klīniskus mugurkaula krūšu daļas un klīniskus mugurkaula jostas daļas skriemeļu lūzumus

Pētījums nebija plānots, lai noteiktu nozīmīgas gūžas kaula lūzumu atšķirības, bet tika konstatēta jaunu gūžas kaulu lūzumu samazināšanās tendence.

Visu veidu mirstību konstatēja 10% (101 pacienti) Aclasta terapijas grupā, salīdzinot ar 13% (141 pacienti) placebo grupā. Tas atbilst visu veidu mirstības riska faktoru samazinājumam par 28% ($p=0,01$).

Aizkavētu gūžas kaula lūzumu dzīšanas gadījumu sastopamība Aclasta un placebo grupās bija līdzīga - attiecīgi (34 [3,2%]) un (29 [2,7%]).

Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

HORIZON-RFT pētījumā ārstēšana ar Aclasta būtiski palielināja visas gūžas un augšstilba kaula kakliņa KMB, salīdzinot ar placebo terapiju visos laika punktos. Terapija ar Aclasta 24 mēnešu laikā izraisīja KMB palielināšanos par 5,4% visā gūžā un par 4,3% augšstilba kaula kakliņā, salīdzinot ar placebo.

Klīniskā efektivitāte vīriešiem

HORIZON-RFT pētījumā tika randomizēti 508 vīrieši un 185 pacientiem pēc 24 mēnešiem noteica KMB. 24 mēnešu ārstēšana ar Aclasta pacientiem izraisīja līdzīgu KMB palielināšanos par 3,6% visā gūžā, salīdzinot ar novēroto iedarbību sievietēm pēc menopauzes HORIZON-PFT pētījumā. Pētījuma mērķis nebija apstiprināt klīnisko lūzumu samazinājumu vīriešiem; klīnisku lūzumu sastopamība ar Aclasta ārstētiem vīriešiem bija 7,5% salīdzinājumā ar 8,7% ar placebo ārstētiem vīriešiem.

Citā pētījumā vīriešiem (pētījums CZOL446M2308) pēc 24 mēnešiem salīdzinot procentuālās izmaiņas KMB mugurkaula jostas daļas skriemeļos ar sākumstāvokli, ikgadēja Aclasta infūzija uzrādīja līdzīgus rezultātus kā iknedēļas alendronāta lietošana.

Klīniskā efektivitāte sistēmisko glikokortikosteroīdu ilgstošas lietošanas izraisītas osteoporozes terapijā

Aclasta efektivitāte un drošība sistēmisko glikokortikosteroīdu ilgstošas lietošanas izraisītas osteoporozes profilaksē un terapijā, tika izvērtēta nejaušinātā, daudzcentru, dubultmaskētā, noslēgtā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 833 vīrieši un sievietes vecumā no 18 līdz 85 gadiem (vidējais vecums vīriešiem 56,4 gadi; sievietēm 53,5 gadi) un kuri iekšķīgi saņēma prednizolona > 7,5 mg/dienā devu (vai ekvivalentu devu). Pirms randomizācijas (≤ 3 mēneši *versus* > 3 mēneši) pacientus stratificēja pēc glikokortikosteroīdu lietošanas ilguma. Pētījums ilgums bija viens gads. Viena gada laikā pacienti tika randomizēti divās grupās, no kurām vienā grupā pacienti saņēma Aclasta 5 mg devu vienas infūzijas veidā, bet otrajā grupā pacienti saņēma risedronātu 5 mg devu vienu reizi dienā iekšķīgi. Visi pacienti saņēma 1 000 mg elementāra kalcija un 400 līdz 1 000 SV D vitamīna papildinājumu dienā. Efektivitāte tika pierādīta, ja 12 mēnešu ārstēšanas laikā netika sasniegta pietiekama un secīga risedronāta efektivitāte attiecībā uz mugurkaula lumbālās daļas KMB procentuālo pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējo līmeni un osteoporozes profilakses grupu. Lielākā daļa pacientu viena gada ilgā pētījuma laikā turpināja lietot glikokortikosteroīdus.

Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

Pēc 12 mēnešiem Aclasta pacientu grupā mugurkaula lumbālās daļas un augšstilba kaula kakliņa KMB pieaugums bija ievērojami lielāks, salīdzinot ar rezultātiem risedronāta grupā (visi $p < 0,03$). Osteoporozes grupā, kurā pacienti saņēma glikokortikosteroīdus vairāk kā 3 mēnešus pirms randomizācijas, terapija ar Aclasta palielināja mugurkaula lumbālās daļas KMB par 4,06%, salīdzinot ar 2,71% risedronāta grupā (vidējā novirze: 1,36% ; $p < 0,001$). Osteoporozes grupā, kurā pacienti saņēma glikokortikosteroīdus 3 mēnešus vai mazāk pirms randomizācijas, terapija ar Aclasta palielināja mugurkaula lumbālās daļas KMB par 2,60%, salīdzinot ar 0,64% risedronāta grupā (vidējā novirze: 1,96% ; $p < 0,001$). Pētījumā netika izvērtēts klīnisko lūzumu skaita samazinājums, salīdzinot ar rezultātiem risedronāta grupā. Aclasta pacientu grupā reģistrēja 8 lūzuma gadījumus, salīdzinot ar 7 lūzuma gadījumiem risedronāta pacientu grupā ($p = 0,8055$).

Klīniskā efektivitāte Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā

Aclasta tika pētīts vīriešu un sieviešu kārtas pacientiem, vecākiem par 30 gadiem, kuriem bija radiogrāfiski apstiprināta galvenokārt viegla vai vidēji smaga Pedžeta kaulu slimība (vidējais seruma sārmainās fosfatāzes līmenis 2,6–3,0 reizes pārsniedza vecumam raksturīgās normas augšējo robežu pētījuma sākumā).

Vienas 5 mg zoledronskābes infūzijas efektivitāte salīdzinājumā ar katru dienu 2 mēnešus lietotām 30 mg risedronāta devām tika pierādīta divos 6 mēnešu salīdzinošos pētījumos. Pēc 6 mēnešiem Aclasta konstatēja 96% (169/176) un 89% (156/176) atbildreakciju un sārmainās fosfatāzes līmeņa serumā (*serum alkaline phosphatase*; SAP) normalizācijas pakāpi, salīdzinot ar 74% (121/171) un 58% (99/171) risedronātam (visos gadījumos $p < 0,001$).

Apkopojot rezultātus, 6 mēnešu laikā Aclasta un risedronātam tika novērota līdzīgu sāpju smaguma pakāpes un to radīto traucējumu mazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni.

Pacienti, kuri tika novērtēti kā tādi, kuriem bija atbildreakcija pamatpētījuma 6 mēnešu beigās, tika uzskatīti par piemērotiem iekļaušanai pētījuma pagarinājuma novērošanas periodā. No 143 ar Aclasta ārstētiem pacientiem un 107 ar risedronātu ārstētiem pacientiem, kuri tika iekļauti novērošanas pētījuma pagarinājumā, pēc vidēji 18 mēnešus ilga novērošanas perioda pēc devas lietošanas 141 ar Aclasta ārstētam pacientam saglabājās terapeitiskā atbildreakcija, salīdzinot ar 71 ar risedronātu ārstēto pacientu. Tas atbilst recidīva riska samazinājumam par 96% ar Aclasta ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar risedronātu ārstētiem pacientiem.

Kaulu histoloģija tika vērtēta 7 pacientiem ar Pedžeta slimību 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar 5 mg zoledronskābes. Kaulu biopsijas rezultāti liecina par normālas kvalitātes kauliem bez kādām traucētas kaulu remodelēšanas pazīmēm un mineralizācijas defektu pazīmēm. Šie rezultāti atbilst kaulu vielmaiņas normalizēšanās bioķīmisko marķieru pazīmēm.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Aclasta visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pacientiem ar Pedžeta kaulu slimību, osteoporozī sievietēm pēc menopauzes ar palielinātu lūzumu risku, osteoporozī vīriešiem ar palielinātu lūzumu risku, un klīnisko kaulu lūzumu profilaksei vīriešiem un sievietēm pēc gūžas kaula lūzuma (informāciju par lietošanu bērniem skatīt apakšpunktā 4.2).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas un atkārtotas 5 un 15 minūšu infūzijas pa 2, 4, 8 un 16 mg zoledronskābes 64 pacientiem iegūti šādi farmakokinētiskas dati, kas bija neatkarīgi no devas.

Pēc zoledronskābes infūzijas sākšanas aktīvās vielas koncentrācija plazmā strauji palielinājās, maksimālo līmeni sasniedzot infūzijas beigās, pēc tam pēc 4 stundām koncentrācija strauji mazinājās līdz < 10% no maksimālās koncentrācijas un pēc 24 stundām bija < 1% no maksimālās koncentrācijas, kam sekoja ilgstošs ļoti zemas koncentrācijas (nepārsniedzot 0,1% no maksimālās koncentrācijas) periods.

Intravenozi ievadīta zoledronskābe tiek izvadīta trīsfāzu procesā: strauja divfāziska izzušana no sistēmiskās asinsrites ar $t_{1/2\alpha}$ 0,24 un $t_{1/2\beta}$ 1,87 stundu pusperiodu, pēc tam ir ilgstoša eliminācijas fāze ar $t_{1/2\gamma}$ 146 stundu terminālo eliminācijas pusperiodu. Pēc atkārtotu devu ievadīšanas ik pēc 28 dienām plazmā nekonstatēja aktīvās vielas uzkrāšanos. Iespējams, ka agrīnās izplatīšanās fāzes (α un β , ar iepriekšminētām $t_{1/2}$ vērtībām) liecina par strauju uzsūkšanos kaulā un izdalīšanos caur nierēm.

Zoledronskābe netiek metabolizēta un tiek izvadīta nemainītā veidā caur nierēm. Pirmajās 24 stundās $39 \pm 16\%$ ievadītās devas izdalās urīnā, bet atlikusī daļa pārsvarā saistās ar kaulaudiem. Šī saistīšanās ar kaulaudiem raksturīga visiem bisfosfonātiem un iespējams saistīta ar pirofosfāta strukturālo līdzību. Tāpat kā lietojot citus bisfosfonātus, zoledronskābes aiztures laiks kaulos ir ļoti ilgs. No kaulaudiem tā atbrīvojas ļoti lēni, nonākot atpakaļ sistēmiskajā asinsritē, un tiek izvadīta caur nierēm. Kopējais organisma klīrenss ir $5,04 \pm 2,5$ l/h neatkarīgi no devas, un to neietekmēja ne dzimums, ne vecums, rase vai ķermeņa masa. Konstatētās zoledronskābes plazmas klīrensa atšķirības starp pacientiem un vienā organismā bija attiecīgi 36% un 34%. Infūzijas laika palielināšana no 5 līdz 15 minūtēm izraisīja zoledronskābes koncentrācijas samazināšanos infūzijas beigās par 30%, bet neietekmēja laukumu zem plazmas koncentrācijas un laika līknes.

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm. Zoledronskābe cilvēka organismā netiek metabolizēta un viela atklāta tikai neliela spēja kā tiešas darbības un/vai atgriezeniskam no metabolisma atkarīgam P450 enzīmu inhibitoram vai šo spēju nav vispār, tāpēc zoledronskābe nevarētu samazināt vielu, kas tiek metabolizētas ar citohroma P450 enzīmu sistēmu palīdzību, metabolisko klīrensu. Zoledronskābe izteikti nesaistās ar plazmas olbaltumiem (saistās aptuveni 43-55%), un šīs saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas. Tāpēc mijiedarbība ar olbaltumiem stipri saistītu zāļu aizstāšanas dēļ nav paredzama.

Īpašas pacientu grupas (skatīt apakšpunktu 4.2)

Zoledronskābes nieru klīrenss korelēja ar kreatinīna klīrensu, nieru klīrenss ir $75 \pm 33\%$ kreatinīna klīrensa, kas pētītajiem 64 pacientiem vidēji bija 84 ± 29 ml/min (no 22 līdz 143 ml/min robežās). Nelielā novērotā AUC_(0-24hr) palielināšanās par aptuveni 30-40% vieglas vai vidēji smagas nieru darbības traucējumu gadījumā salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem nieru darbība ir normāla, kā arī zāļu neuzkrāšanās atkārtotu devu ievadīšanas gadījumā neatkarīgi no nieru darbības liecina par to, ka zoledronskābes devas pielāgošana viegļu ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu (ar pazeminātu kreatinīna klīrensu līdz 35 ml/min) gadījumā nav nepieciešama. Par smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) ir maz datu, tāpēc šai pacientu grupai nav izstrādāti ieteikumi par devām.

5.3 Prekliniskie dati par drošību

Akūtā toksicitāte

Pelēm lielākā neletālā atsevišķā intravenozā deva bija 10 mg/kg ķermeņa masas, žurkām – 0,6 mg/kg. Pētījumos par vienas devas infūziju suņiem 1,0 mg/kg (6 reizes lielāka deva nekā ieteiktā terapeitiskā deva cilvēkam, rēķinot pēc AUC), kas ievadīta 15 minūtēs, tai bija laba panesamība bez jēl kādas ietekmes uz nierēm.

Subhroniskā un hroniskā toksicitāte

Intravenozas infūzijas pētījumos zoledronskābes renālā panesamība tika vērtēta žurkām, ievadot 0,6 mg/kg 15 minūšu infūzijas veidā ar 3 dienu starplaikiem kopumā sešas reizes (kumulatīvajā devā, kas atbilst aptuveni 6 reizes augstākam AUC līmenim nekā lietojot terapeitisko devu cilvēkam), bet piecas 15 minūšu infūzijas pa 0,25 mg/kg, kas ievadītas ar 2-3 nedēļu starplaikiem (kumulatīvajā devā, kas aptuveni 7 reizes pārsniedz terapeitisko devu cilvēkam), suņi panesa labi. Intravenozas bolus devas pētījumos devas, kurām bija laba panesamība, mazinājās līdz ar

pētījuma ilgumu: žurkām un suņiem attiecīgi 0,2 un 0,02 mg/kg dienā bija laba panesamība 4 nedēļas, bet, lietojot 52 nedēļas, attiecīgi tikai 0,01 mg/kg un 0,005 mg/kg.

Ilgstoša atkārtota ievadīšana kumulatīvajā devā, kas pietiekami pārsniedza maksimālo paredzēto devu cilvēkam, izraisīja toksisku ietekmi uz citiem orgāniem, tostarp kuņģa-zarnu traktu un aknām, kā arī intravenozās ievadīšanas vietā. Šo atklājumu klīniskā nozīme nav zināma. Biežākā atrade atkārtotu devu pētījumos bija biežāka primāra spongioze augošu dzīvnieku garo kaulu metafīzēs, lietojot praktiski visas devas – atrade, kas liecina par savienojuma farmakoloģisko antirezorbīvo darbību.

Reproduktīvā toksicitāte

Teratogenitātes pētījumi tika veikti divām sugām, abām ievadot subkutāni. Teratogēnu iedarbību novēroja žurkām, lietojot $\geq 0,2$ mg/kg devas, un tā izpaudās kā ārīgas, viscerālas un skeleta kroplības. Distociju novēroja, lietojot mazāko devu (0,01 mg/kg ķermeņa masas), kas tika pārbaudīta žurkām. Trušiem nenovēroja teratogēnu vai embrio/fetālu iedarbību, lai gan toksisku iedarbību mātītei konstatēja jau 0,1 mg/kg devā, ko izraisīja paaugstinātais kalcijs līmenis serumā.

Mutagenitāte un kancerogenitāte

Zoledronskābe nebija mutagēniska mutagenitātes pārbaudēs, arī kancerogenitātes pārbaudes neveda nekādus kancerogēniskas iedarbības pierādījumus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts
Nātrija citrāts
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst nonākt saskarē ar kalciju saturošiem šķīdumiem. Aclasta nedrīkst samaisīt vai ievadīt intravenozi kopā ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Neatvērta pudele: 3 gadi

Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja to neievada uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un šis laiks parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāšanas nosacījumus zālēm pēc pudeles atvēršanas skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

100 ml šķīduma caurspīdīgā plastmasas (cikloolefīna polimēra) pudelē, kas aizvākota ar fluora polimēru pārklātu brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija/polipropilēna vāciņu ar atveramu daļu.

Aclasta ir pieejama iepakojumos pa vienai pudelei kā atsevišķas kastītes vai iepakojumos pa 5 kastītēm, katrā pa 1 pudelei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Drīkst lietot tikai šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas vai kuram nav mainījusies krāsa.

Ja šķīdums glabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.
Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2005. gada 15. aprīlis.
Pirmās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 15. aprīlis.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

II pielikums

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

• NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, apakšpunkts 4.2).

• NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina, ka izglītojošā programma, kas tiek realizēta reģistrētai indikācijai osteoporozes ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes un vīriešiem ar palielinātu lūzumu risku, kā arī cilvēkiem ar nesenu kaulu trausluma izraisītu gūžas kaula lūzumu, tiek paplašināta un ietver iespējamās zāļu parakstītājus jaunajai indikācijai: osteoporozes, kas saistīta ar ilgstošu sistēmisko glikokortikosteroīdu lietošanu, ārstēšana sievietēm pēc menopauzes un vīriešiem ar palielinātu lūzumu risku. Izglītojošā programma ietver šādus materiālus:

- Informācija ārstam
- Produkta informācijas paketi pacientam

Informācijai ārstam jāsaturs šādi pamatelementi:

- Zāļu apraksts
- Atgādinājuma kartīte ar sekojošu pamatinformāciju:
 - Nepieciešamība pirms ārstēšanas ar Aclasta uzsākšanas noteikt kreatinīna līmeni serumā
 - Ieteikums nelietot Aclasta pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 35 ml/min
 - Kontrindikācija par lietošanu grūtniecības laikā un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, saistībā ar iespējamo teratogenitāti
 - Nepieciešamība nodrošināt pietiekamu pacienta hidratāciju
 - Nepieciešamība veikt Aclasta infūziju lēnām un infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 15 minūtēm
 - Informācija par ievadīšanu vienu reizi gadā
 - Informācija, ka saistībā ar Aclasta ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana
 - Prasība informēt pacientu par nepieciešamību ievērot atbilstošu fizisko aktivitāti, aizliegumu smēķēt un veselīgu diētu
- Produkta informācijas pakete pacientam

Produkta informācijas paketei pacientam jāsaturs šāda pamatinformācija:

- Lietošanas instrukcija
- Kontrindikācija par lietošanu grūtniecības laikā un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti
- Nepieciešamība nodrošināt adekvātu kalcija un D vitamīna uzņemšanu, ievērot atbilstošu fizisko aktivitāti, aizliegumu smēķēt un veselīgu diētu
- Nopietnu blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi
- Kad jāmeklē steidzama veselības aprūpes speciālista palīdzība

• CITI NOSACĪJUMI

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta Reģistrācijas 1.8.1. modulī.

Riskvadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildu farmakovigilances pasākumus, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši Reģistrācijas pieteikuma 1.8.2.

modulī apstiprinātajai riska vadības plāna (RVP) versijai 006 un veikt atbilstošus RVP papildinājumus, saskaņojot ar CHMP.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz papildināts Riskvadības plāns, kā iespējamu riska faktoru pievienojot „netipiski augšstilba kaula lūzumi”. Riskvadības plāns jāiesniedz līdz 2011. gada 06. oktobrim.

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus,
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas,
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

III pielikums

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**IEPAKOJUMA KASTĪTES (AR BLUE BOX NORĀDI) TEKSTS ATSEVIŠĶAI KASTĪTEI.****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām
Zoledronic acid

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena pudele ar 100 ml šķīduma satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
1 pudele ar 100 ml šķīduma

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/308/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELĪTES MARĶĒJUMA TEKSTS ATSEVIŠĶAI KASTĪTEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām
Zoledronic acid

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena pudele satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
1 pudele ar 100 ml šķīduma

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN
NEREDZAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA
PIEMĒROJAMS)**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham

West Sussex, RH12 5AB
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/308/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**IEPAKOJUMA KASTĪTES TEKSTS TIEŠAJAM IEPAKOJUMAM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām
Zoledronic acid

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena pudele ar 100 ml šķīduma satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
1 pudele ar 100 ml šķīduma
Iepakojumā 5 pudeles, katra pa 100 ml.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/308/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELĪTES MARĶĒJUMA TEKSTS TIEŠAJAM IEPAKOJUMAM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām
Zoledronic acid

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena pudele satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
1 pudele ar 100 ml šķīduma
Iepakojumā 5 pudeles, katra pa 100 ml.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road

Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/308/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ KASTĪŠU KARTONA IEPAKOJUMA (AR BLUE BOX NORĀDI)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām
Zoledronic acid

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena pudele ar 100 ml šķīduma satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
Iepakojumā 5 pudeles, katra pa 100 ml.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz
Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/308/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām *Zoledronic acid*

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas māšai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam, farmaceitam vai medicīnas māšai.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aclasta un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Aclasta ievadīšanas
3. Kā Aclasta tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aclasta
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR ACLASTA UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Aclasta satur aktīvo vielu zoledronskābi. Šīs zāles pieder pie zāļu grupas, ko sauc par bisfosfonātiem un ko lieto osteoporozes ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes un vīriešiem, vai steroidu izraisītas osteoporozes un kaulu Pedžeta slimības ārstēšanai.

Osteoporozē

Osteoporozē ir slimība, kas izraisa kaulu biezuma un stipruma mazināšanos, un ko bieži novēro sievietēm pēc menopauzes, bet tā var attīstīties arī vīriešiem. Menopauzes laikā sievietes olnīcas pārtrauc ražot sievišķo hormonu estrogēnu, kas palīdz saglabāt veselus kaulus. Pēc menopauzes rodas kaulu masas zudums, kauli kļūst trauslāki un vieglāk lūzt. Osteoporozē var attīstīties arī vīriešiem un sievietēm pēc ilgstošas steroidu lietošanas, kas var ietekmēt kaulu stiprumu. Daudziem pacientiem ar osteoporozē nav simptomu, bet viņiem tomēr ir kaulu lūzumu risks, jo osteoporozē ir novājinājusi viņu kaulus. Nozīme ir arī pazeminātam dzimumhormonu līmenim asinīs, kur estrogēni galvenokārt veidojas no androgēniem, izraisot pakāpenisku kaulu masas samazināšanos vīriešiem. Aclasta stiprina kaulus gan sievietēm, gan vīriešiem, un tādējādi samazina lūzumu iespēju. Aclasta lieto arī pacientiem, kuriem nesen nelielas traumas (piemēram, kritiena) rezultātā bijis gūžas kaula lūzums, un tādējādi pastāv palielināts atkārtotu kaulu lūzumu risks.

Kaulu Pedžeta slimība

Vecajam kaulam ir jānoārdās un tā vietā veidojas jauns kauls no jauna materiāla. To sauc par remodelēšanu. Pedžeta slimības gadījumā kaula remodelēšana notiek pārāk strauji un jaunā kaula uzbūve tiek veidota nepareizi, tādēļ tas ir trauslāks nekā parasti. Ja šī slimība netiek ārstēta, kauli var deformēties, sākt sāpēt un lūzt. Aclasta darbojas, normalizējot kaulu remodelēšanas procesu, nodrošinot normāla kaula veidošanos, tādējādi atjaunojot kaulu stiprību.

2. PIRMS ACLASTA IEVADĪŠANAS

Uzmanīgi ievērojiet visus norādījumus, ko ārsts Jums teicis pirms Aclasta ievadīšanas.

Jums nedrīkst ievadīt Aclasta

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret zoledronskābi, citiem bisfosfonātiem vai kādu citu Aclasta sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipokalcēmija (tas nozīmē, ka kalcija līmenis asinīs ir pārāk zems);
- ja esat grūtniece;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Īpaša piesardzība, lietojot Aclasta, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms Aclasta ievadīšanas pastāstiet ārstam:

- ja Jūs tiekat ārstēti ar Zometa, kas satur to pašu aktīvo vielu, ko Aclasta;

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai tie bijuši agrāk;
- ja Jūs nevarat katru dienu lietot kalciju saturošas pārtikas piedevas;
- ja Jums ir izoperēti daži vai visi epitēlija ķermenīšu dziedzeri kaklā;
- ja Jums ir izoperēta daļa no zarnām.

Pirms Aclasta ievadīšanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir (vai ir bijušas) sāpes, pietūkums vai nejutīgums smaganās, žokļos vai abās vietās, smaguma sajūta žoklī vai arī novērojama zobu izkrišana. Pirms Jums tiek veikta zobu ārstēšana vai dentālas ķirurģiskas manipulācijas, pastāstiet savam zobārstam, ka Jūs tiekat ārstēts ar Aclasta.

Lietošana bērniem

Aclasta nav ieteicams lietot personām, kas nav sasniegušas 18 gadu vecumu. Aclasta lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas māšai par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Īpaši svarīgi Jūsu ārstam ir zināt par visām zālēm, kuras Jūs lietojat, it īpaši, ja Jūs lietojat zāles kas var kaitēt Jūsu nierēm (piemēram, aminoglikozīdus) vai diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”), kas var izraisīt dehidratāciju.

Aclasta lietošana kopā ar uzturu

Pirms un pēc ārstēšanas ar Aclasta noteikti dzeriet pietiekami daudz šķidruma (vismaz vienu vai divas glāzes), kā to norādījis ārsts. Tas palīdzēs novērst šķidruma zudumu. Terapijas ar Aclasta dienā Jūs varat ēst kā parasti. Tas ir īpaši svarīgi pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”) un gados veciem pacientiem.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav pietiekamas informācijas par zoledronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta toksiska ietekme uz reproduktivitāti. Turklāt nav informācijas par Aclasta lietošanu sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, Jums nedrīkst ievadīt Aclasta.

Ja barojat bērnu ar krūti, Jums nedrīkst ievadīt Aclasta.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc Aclasta ievadīšanas Jums rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus līdz brīdim, kad jūtaties labāk.

3. KĀ ACLASTA TIEK IEVADĪTS

Rūpīgi ievērojiet ārsta vai medicīnas māšas sniegtos norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai medicīnas māšai.

Pirms katras Aclasta devas ievadīšanas Jūsu ārstam Jums jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru funkcijas (kreatinīna līmeni). Svarīgi, lai dažas stundas pirms Aclasta devas ievadīšanas Jūs izdzertu vismaz vienu līdz divas glāzes šķidruma (piemēram, ūdens), kā to norādījis Jūsu ārsts vai medicīnas māsa.

Osteoporozē

Ieteicamā deva ir 5 mg, ko ārsts vai medicīnas māsa atsevišķas infūzijas veidā ievada Jums vēnā reizi gadā. Infūzijas ilgums ir vismaz 15 minūtes.

Ja Jums nesen ir bijis gūžas kaula lūzums, Aclasta ieteicams ievadīt divas vai vairāk nedēļas pēc gūžas lūzuma fiksēšanas operācijas.

Svarīgi lietot kalcija un D vitamīna pārtikas piedevas (piemēram, tabletes), kā to norādījis Jūsu ārsts.

Osteoporozes gadījumā Aclasta darbojas vienu gadu. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kad Jums atkārtoti jāierodas, lai saņemtu nākamo devu.

Pedžeta slimība

Ieteicamā deva ir 5 mg, ko ārsts vai medicīnas māsa atsevišķas infūzijas veidā ievada Jums vēnā. Infūzijas ilgums ir vismaz 15 minūtes. Aclasta var darboties ilgāk nekā vienu gadu un Jūsu ārsts Jums paziņos, ja Jūs nepieciešams ārstēt atkārtoti.

Ārsts var Jums ieteikt lietot kalcija vai D vitamīnu pārtikas piedevas (piemēram, tabletes) vismaz pirmās desmit dienas pēc Aclasta ievadīšanas. Ir svarīgi, lai Jūs rūpīgi ievērotu šos norādījumus, lai pēc infūzijas kalcija līmenis asinīs nekļūtu pārāk zems. Ārsts Jūs informēs par hipokalciēmijas simptomiem.

Ja Aclasta deva nav lietota

Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai Jūsu apmeklējumu plānotu atkārtoti.

Pirms Aclasta terapijas pārtraukšanas

Ja Jūs apsverat Aclasta terapijas pārtraukšanu, lūdzu, ierodieties uz nākamo vizīti un apspriediet to ar savu ārstu. Jūsu ārsts Jums paskaidros un izlems, cik ilgi Jūs jāārstē ar Aclasta.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsai.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Aclasta var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairumā gadījumu īpaša ārstēšana nav vajadzīga.

Blakusparādībām var būt dažāds attīstības biežums, kas definēts sekojoši:

Ļoti bieži:	attīstās biežāk nekā 1 no 10 pacientiem
Bieži:	attīstās no 1 līdz 10 no 100 pacientiem
Retāk:	attīstās no 1 līdz 10 no 1 000 pacientiem
Reti:	attīstās no 1 līdz 10 no 10 000 pacientiem
Ļoti reti:	attīstās retāk nekā 1 no 10 000 pacientiem
Nav zināmi:	biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

Blakusparādības, kas saistītas ar pirmo infūziju, sastopamas ļoti bieži (attīstās vairāk nekā 30% pacientu), bet pēc katras nākamās infūzijas to biežums samazinās. Lielākā daļa blakusparādību, piemēram, drudzis un drebuļi, sāpes muskuļos vai locītavās un galvassāpes, attīstās pirmo trīs dienu laikā pēc Aclasta devas lietošanas. Šie simptomi parasti ir viegli līdz vidēji stipri izteikti un izzūd trīs dienu laikā. Jūsu ārsts var ieteikt lietot vieglu pret sāpju līdzekli, piemēram, ibuprofēnu vai paracetamolu, lai mazinātu šīs blakusparādības. Šo blakusparādību rašanās iespēja mazinās līdz ar katru nākamo Aclasta devu.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

Drudzis.

Bieži sastopamas blakusparādības

Galvassāpes, reibonis, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes muskuļos, sāpes kaulos un/vai locītavās, sāpes mugurā, rokās vai kājās, gripai līdzīgi simptomi (piemēram, nogurums, drebuļi, sāpes locītavās un muskuļos), drebuļi, nogurums un intereses zudums, vājums, sāpes, slikta pašsajūta, lokālas ādas reakcijas infūzijas vietā, piemēram, apsārtums, pietūkums, un/vai sāpes.

Pacientiem ar Pedžeta slimību: simptomi, ko izraisa pazemināts kalcija līmenis asinīs, piemēram, muskuļu spazmas, nejutīgums vai notirpuma sajūta, īpaši apvidū ap muti.

Pacientiem, kuri saņēma Aclasta postmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, tika novērota neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru mirdzēšana). Nav noskaidrots, vai šo neregulāro sirdsdarbību izraisa Aclasta, bet Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jūs novērojat sev šādus simptomus pēc Aclasta saņemšanas.

Retāk sastopamas blakusparādības

Gripa, augšējo elpošanas ceļu infekcijas, samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits, apetītes zudums, bezmiegs, miegainība, tai skaitā pavājināta uzmanība un apziņa, notirpuma sajūta vai nejutīgums, izteikts nogurums, trīce, īslaicīgs samaņas zudums, acs infekcija vai kairinājums vai iekaisums ar sāpēm un apsārtumu, acs paaugstināta jutība pret gaismu, griešanās sajūta,

paaugstināts asinsspiediens, pietūkums, klepus, elpas trūkums, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, aizcietējums, sausums mutē, grēmas, izsitumi uz ādas, pastiprināta svīšana, nieze, ādas apsārtums, sāpes kaklā, muskuļu, kaulu un/vai locītavu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu krampji, sāpes plecā, sāpes krūšu muskuļos un krūškurvī, locītavu iekaisums, muskuļu vājums, izmaiņi nieru testu rezultāti, bieža urinācija, roku, potīšu vai pēdu tūska, slāpes, zobu sāpes, garšas sajūtas traucējumi.

Citas blakusparādības (biežums nav zināms): smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā reibonis un apgrūtināta elpošana, galvenokārt sejas un rīkles pietūkums, pazemināts asinsspiediens, sāpes mutē, zobu sāpes un sāpes žoklī, pietūkums vai čūlas mutē, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobu izkrišana, nieru darbības traucējumi (piemēram, samazināta urīna izdalīšanās), sekundāri dehidratācijas simptomi pēc devas ievadīšanas, piemēram, drudzis, vemšana un caureja.

Retos gadījumos varētu rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi, it īpaši pacientiem, kuri saņem ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Ja Jums attīstās sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, pastāstiet par to savam ārstam, jo tās varētu būt augšstilba kaula iespējama lūzuma agrīnas pazīmes.

Ja novērojat jebkādas no šīm blakusparādībām, pastāstiet to savam ārstam.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam, farmaceitam vai medicīnas mātai.

5. KĀ UZGLABĀT ACLASTA

Jūsu ārsts, farmaceits vai medicīnas māsa zina, kā pareizi uzglabāt Aclasta.

- Uzglabājiet bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietojiet Aclasta pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Derīgs līdz”.
- Neatvērtai pudelei nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Pēc pudeles atvēršanas preparāts jāizlieto nekavējoties, lai izvairītos no mikrobioloģiskā piesārņojuma. Ja tas netiek ievadīts uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz ievadīšanai ir atbildīgs lietotājs, taču šis laiks parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā. Ledusskapī uzglabātam šķīdumam pirms ievadīšanas jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Aclasta satur

- Aktīvā viela ir zoledronskābe. Viena pudele ar 100 ml šķīduma satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā). Viens ml šķīduma satur 0,05 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

Aclasta ārējais izskats un iepakojums

Aclasta ir dzidrs un bezkrāsas šķīdums. Tas pieejams 100 ml plastmasas pudelēs ar lietošanai gatavu šķīdumu infūzijām. To ražo iepakojumos, kas satur vienu pudeli atsevišķā iepakojumā, vai vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 5 kastītes, katrā pa 1 pudelei. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES PROFESIONĀLIEM

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem (skatīt apakšpunktu 3):

Kā sagatavot un ievadīt Aclasta

- Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām ir gatavs lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums ir jāizlej. Drīkst lietot tikai šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas vai kuram nav mainījusies krāsa. Aclasta nedrīkst samaisīt vai ievadīt intravenozi kopā ar jebkādām citām zālēm, tas ir jāievada caur atsevišķu ventilētu infūzijas līniju ar vienmērīgu infūzijas ātrumu. Infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 15 minūtēm. Aclasta nedrīkst ļaut nonākt saskarē ar kalciju saturošiem šķīdumiem. Ja šķīdums glabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Infūzija jāievada saskaņā ar standarta medicīnisko praksi.

Kā uzglabāt Aclasta

- Uzglabājiet bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietojiet Aclasta pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles.
- Neatvērta pudele nav jāuzglabā īpašos apstākļos.
- Pēc pudeles atvēršanas preparāts jāizmanto nekavējoties, lai izvairītos no mikrobioloģiskā piesārņojuma. Ja tas netiek ievadīts uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz ievadīšanai ir atbildīgs lietotājs, taču šis laiks parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C. Pirms ievadīšanas ledusskapī uzglabātam šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

IV pielikums

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI
EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA

Zinātniskie secinājumi

Aclasta zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Bifosfonāti ir zāles, kas tiek izmantotas kaulu traucējumu, tostarp hiperkalcēmijas, ārstēšanai un kaulu problēmu profilaksei pacientiem ar vēzi, osteoporozes un Pedžeta slimības ārstēšanai.

Pēc farmakoloģiskās uzraudzības darba grupas (*PhVWP*) pārskata 2008. gadā tika secināts, ka alendronskābi saturošām zālēm visā Eiropā zāļu aprakstam ir jāpievieno brīdinājums par augšstilba kaula proksimālā kakliņa patoloģiskiem stresa lūzumiem. 2010. gada aprīlī *PhVWP* šo jautājumu izskatīja vēlreiz, jo bija ziņots par gadījumiem saistībā ar citiem bifosfonātiem, atbalstot viedokli, ka patoloģiskie stresa lūzumi ir bifosfonātu grupas blakusparādība.

Pēc *PhVWP* apspriedēm un datu parādīšanās gan publicētajā literatūrā, gan pēcreģistrācijas ziņojumos, kas norādīja, ka patoloģiskie stresa lūzumi varētu būt bifosfonātu grupas blakusparādība, Eiropas Komisija saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu uzsāka procedūru par bifosfonātus saturošām zālēm un nodeva šo jautājumu *CHMP*, lai tā sniegtu viedokli par nepieciešamajiem pasākumiem drošas un efektīvas šo zāļu lietošanas nodrošināšanai, kā arī par to, vai reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, jāpārtrauc vai jāatsauc.

CHMP pārskatīja no pieejamos datus no neklīniskajiem un histoloģiskajiem pētījumiem, saistītajiem klīniskajiem pētījumiem, epidemioloģiskajiem pētījumiem, pēcreģistrācijas ziņojumiem un publicētās literatūras.

Neklīniskie dati

Lai gan pirmsklīniskie pētījumi sniedza ierobežotu informāciju par patoloģisko lūzumu risku saistībā ar bifosfonātiem, dažos no šiem pētījumiem bija redzams, ka bifosfonātu izraisītā kaulaudu reģenerācijas ierobežošana var palielināt mikroskopisku bojājumu uzkrāšanos un progresējošu glikācijas galaproduktu uzkrāšanos, kas izraisa kaula biomehānisko īpašību izmaiņas (Brennan et al, 2011, Hofstaetter et al, 2010, Mashiba et al, 2000, O'Neal et al, Tang et al, 2009¹). Tomēr ne visos pirmsklīniskajos pētījumos alendronskābei tika konstatētas nevēlamas blakusparādības attiecībā uz kaulu (Burr et al²).

Augšstilba kaula patoloģiska lūzuma definīcija

Amerikas Kaulu un minerālvielu izpētes asociācijas (*ASBMR*) speciālā komisija par patoloģiskiem subtrohanteriem un augšstilba kaula diafīzes lūzumiem ir konstatējusi plaši izplatītas un mazāk izplatītas patoloģiska augšstilba kaula lūzuma īpašības (*Shane et al, 2010*³), kā arī ieteikusi, ka par patoloģisku augšstilba kaula lūzumu ir uzskatāmi gadījumi, kad novērojamas visas plaši izplatītās īpašības, savukārt mazāk izplatītās īpašības ir bieži aprakstītas patoloģisko augšstilba kaula lūzumu gadījumos, bet tās nav novērojamas visiem pacientiem.

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

Pamatojoties uz mazo skaitu spontāno ziņojumu par sadragātiem patoloģiskiem augšstilba kaula lūzumiem saistībā ar bifosfonātiem — vienu publicētu ziņojumu par gadījumu (Schneider, 2006⁴), kā arī *ASBMR* oktobra sanāksmē sniegtajiem provizoriskajiem datiem (Nitcher et al, 2010⁵), — lai veiktu novērtējumu, *CHMP* vienojās mainīt gadījuma definīciju, īpašību „nesadragāts” uzskaitot kā mazāk izplatītu patoloģiska augšstilba kaula lūzumu īpašību, nevis plaši izplatītu augšstilba kaula lūzuma īpašību.

Patoloģisko lūzumu mehānisms

Pacienti, kas lieto bifosfonātus, patoloģisko lūzumu veidošanās mehānisms(-i) nav zināms(-i). Tomēr saistībā ar bifosfonātu lietošanu ir ierosināti vairāki iespējamie patoloģisko lūzumu mehānismi. Galvenais ierosinātais mehānisms ir kaulaudu reģenerēšanās kavēšana, netieši izraisot kaula novecošanos un kavējot vai novēršot dabiski radušos stresa lūzumu ārstēšanu, tomēr šī mehānisma pierādījumi nav pietiekami.

Epidemioloģiskie pētījumi

Lai gan daži epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka subtrohanterie un augšstilba kaula kakliņa lūzumi varētu būt parasti osteoporozes lūzumi (Abrahamsen et al, 2009⁶, Abrahamsen, 2010⁷, Vestergaard et al, 2010⁸), citi pētījumi liek domāt, ka ilgstoša bifosfonātu lietošana var palielināt subtrochantero un augšstilba kaula kakliņa lūzumu risku (Park-Wyllie et al, 2011⁹, Wang & Bhattacharyya, 2011¹⁰). Tomēr šie pētījumi nav konkrēti saistīti ar patoloģiskajiem augšstilba kaula lūzumiem, jo tie nesatur informāciju par radiogrāfisku lūzuma modeli.

Pierādījumi no pētījumiem, kuros ir sniegta konkrēta informācija par patoloģiskiem augšstilba kaula lūzumiem, kas identificēti, izmantojot rentgenogrammas, liek domāt, ka varētu būt cēloņsakarība starp šiem lūzumiem un bifosfonātu lietošanu. Gadījumu kontroles pētījumos ir ziņots par būtisku saistību starp patoloģisku augšstilba kaula lūzumu modeli un bifosfonātu lietošanu (Lenart et al, 2009¹¹, Isaacs et al, 2010¹²). Citos pētījumos ar rentgenogrāfiskiem pierādījumiem arī ir ziņots par palielinātu patoloģisko augšstilba kaula lūzumu sastopamību pacientiem, kas tiek ārstēti ar bifosfonātiem, salīdzinot ar bifosfonātu iedarbībai nepakļautajiem pacientiem, un, paildzinot bifosfonātu lietošanas ilgumu, šī sastopamība var palielināties (Dell et al, 2010¹³, Schilcher et al, 2009¹⁴).

Pēcreģistrācijas ziņojumi

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; Available at

<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Accessed 5 April 2011

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.23

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>. Accessed 15 February 2011

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

Kopš *PhVWP* pārskatīšanas 2008. gadā ir palielinājies pēcreģistrācijas ziņojumu skaits par patoloģisko augšstilba kaula lūzumu iespējamo saistību ar bifosfonātiem. Lai gan lielākais iespējamo patoloģisko augšstilba kaula lūzumu skaits joprojām tiek ziņots saistībā ar alendronskābi osteoporozes gadījumos, ir iesniegti arī pēcreģistrācijas ziņojumi par citiem bifosfonātiem osteoporozes gadījumos (etidronskābi, ibandronskābi, risedronskābi un zoledronātu), kā arī Pedžeta slimības (zoledronātu) un onkoloģijas indikācijās (ibandronskābi, pamidronskābi un zoledronātu), liekot domāt, ka šie lūzumi varētu būt bifosfonātu grupas blakusparādība. Ziņojumu trūkums par atlikušajiem bifosfonātiem — klodronskābi, neridronskābi un tiludronskābi — var būt saistīts ar šo zāļu mazo lietojumu, salīdzinot ar citiem bifosfonātiem, un tāpēc nevar izslēgt to iespējamo saistību.

Pašlaik literatūrā un spontānajos ziņojumos ir maz pierādījumu, kas atbalstītu pieņēmumu par saistību starp bifosfonātiem un patoloģiskajiem lūzumiem citās ķermeņa vietās, izņemot augšstilba kaulu. Iespējams, pierādījumu trūkums ir skaidrojams ar patoloģisku lūzumu atpazīšanas un to ziņošanas trūkumu ķermeņa vietās, kas nav augšstilba kauls, kopā ar bifosfonātu lietošanu, kā arī iespējams, ka unikālās augšstilba kaula īpašības (uz šo kaulu tiek balstīts galvenais ķermeņa svars) nozīmē, ka patoloģiskie lūzumi rodas tikai šajā vietā. Potenciālais patoloģisko lūzumu risks vietās, kas nav augšstilba kauls, tiks pastāvīgi izvērtētas.

Riska faktori

Saistībā ar bifosfonātu lietošanu patoloģiskajiem augšstilba kaula lūzumiem ir ierosināti vairāki iespējamie riska faktori. Ilgstoša bifosfonātu lietošana tiek uzskatīta par patoloģisku augšstilba kaula lūzumu galveno riska faktoru. Tomēr optimālais bifosfonātu lietošanas ilgums osteoporozes indikācijām nav zināms. Pašlaik nav pārliecinošu pierādījumu par to, ko dod bifosfonātu terapijas pārtraukšana. Patoloģiskam augšstilba kaula lūzumam kā iespējamie nozīmīga riska faktori ir noteikti glikokortikoīdi un protonu sūkņa inhibitori (PSI). Kā iespējami riska faktori ir ierosināta arī vienlaicīga ārstēšana ar citām resorbciju kavējošām zālēm, piemēram, ar hormonu aizstājterapiju un raloksifēnu. Pacientiem ar patoloģisku augšstilba kaula lūzumu kā visbiežāk sastopamie patoloģiskie traucējumi bez osteoporozes ir konstatēta hroniska obstruktīva plaušu slimība vai astma, reimatoīdais artrīts un diabēts.

Vispārējie secinājumi

Ņemot vērā visus pieejamos pierādījumus, CHMP secināja, ka bifosfonātu lietošanu var saistīt ar patoloģisku augšstilba kaula lūzumu risku, un tāpēc ieteica visu bifosfonātu zāļu aprakstā iekļaut tālāk norādīto informāciju.

- ZA 4.4. apakšpunktā (Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā) pievienot brīdinājumu, atspoguļojot šo risku, šo lūzumu galvenās īpašības un iespējamo nepieciešamību pārtraukt ārstēšanu, ja radušās aizdomas par lūzumu.
- ZA 4.8. apakšpunktā (Nevēlamās blakusparādības) pievienot patoloģisku augšstilba kaula lūzumu un papildināt to ar paziņojumu, ka šī nevēlamā blakusparādība ir raksturīga visai bifosfonātu grupai.

Turklāt, ņemot vērā pierādījumu trūkumu attiecībā uz optimālo bifosfonātu lietošanas ilgumu osteoporozes ārstēšanā un pieņemot, ka ārstēšanas ilgums ir patoloģisku augšstilba kaula lūzumu riska faktors, CHMP arī ieteica osteoporozes ārstēšanai apstiprināto bifosfonātu zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā pievienot informāciju par nepieciešamību regulāri izvērtēt nepieciešamību turpināt ārstēšanu, lietojot bifosfonātus, jo īpaši pēc piecu gadu ārstēšanas perioda, katram pacientam atsevišķi.

CHMP secināja, ka šīs vērtēšanas rezultāti atsevišķiem bifosfonātiem nemaina vispārējo riska un ieguvumu attiecību to apstiprinātajās indikācijās.

Zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas grozījumu pamatojums

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā Eiropas Komisijas ierosināto procedūru zālēm *Aclasta* atbilstoši Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantam;
- Komiteja ņēma vērā visus pieejamos iesniegtos datus (pirmsklīniskos, klīniskos, epidemioloģiskos pētījumus, pēcreģistrācijas ziņojumus, publicēto literatūru) attiecībā uz patoloģisku augšstilba kaula lūzumu risku, lietojot bifosfonātus;
- pamatojoties uz pieejamajiem pierādījumiem, galvenokārt iegūtiem no epidemioloģiskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas ziņojumiem, Komiteja secināja, ka bifosfonātu lietošanu var saistīt ar patoloģisku augšstilba kaula lūzumu risku. *CHMP* arī secināja, ka ar šiem lūzumiem saistītais galvenais riska faktors šķiet ilgstoša ārstēšana ar bifosfonātiem;
- Komiteja secināja, ka visu bifosfonātu zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā ir jāietver brīdinājums par patoloģisku augšstilba kaula lūzumu risku, un šī nevēlamā blakusparādība ir jāuzskaita arī ZA 4.8. apakšpunktā; Komiteja arī secināja, ka osteoporozes ārstēšanai apstiprināto bifosfonātu zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā ir jāiekļauj informācija par nepieciešamību regulāri izvērtēt nepieciešamību turpināt ārstēšanu, lietojot bifosfonātus, jo īpaši pēc piecu gadu ārstēšanas perioda, katram pacientam atsevišķi.

Ņemot vērā iepriekš minēto, CHMP ir ieteikusi veikt reģistrācijas apliecību izmaiņas zālēm *Aclasta* (skatīt A pielikumu), zāļu aprakstam un lietošanas instrukcijai, kas norādītas I un III B pielikumā un uz ko attiecas šī atzinuma II pielikumā norādītie nosacījumi.

-