

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aclasta 5 mg infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pudel 100 ml lahusega sisaldab 5 mg zoledroonhapet (*acidum zoledronicum*) (monohüdraadina).

Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoporoosi ravi

- postmenopausis naistel
- täiskasvanud meestel

suurenenud riskiga luumurdude tekke korral, sh madalast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murru korral.

Süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi ravi

- postmenopausis naistel
- täiskasvanud meestel

kellel on suurenenud luumurdude tekke risk.

Pageti luutõve ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid peavad olema enne Aclasta manustamist piisavalt hüdreeritud. See on eriti oluline eakate (≥ 65 aasta) ja diureetilist ravi saavate patsientide puhul.

Aclasta-ravi ajal on soovitatav kasutada piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate.

Osteoporoos

Osteoporoosi raviks postmenopausis naistel, osteoporoosi raviks meestel ja süsteemsest pikaajalisest glükokortikoidravist põhjustatud osteoporoosi raviks on soovitatav annus üks 5 mg Aclasta intravenoosne infusioon manustatuna üks kord aastas.

Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt kaaludes võimalikke Aclasta riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Hiljutise seisvast või madalamast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murruga patsientidele on soovitatav manustada Aclasta-infusiooni vähemalt kaks nädalat pärast reieluu proksimaalse osa murru paranemist (vt lõik 5.1). Hiljutise seisvast või madalamast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murruga patsientidele on enne esimest Aclasta-infusiooni soovitatav suukaudselt või intramuskulaarselt manustada löökannusena 50 000 kuni 125 000 RÜ D-vitamiini.

Pageiti luutõbi

Pageiti luutõve raviks võib Aclastat välja kirjutada vaid arst, kellel on Pageiti luutõve ravi kogemused. Soovitatav annus on üks 5 mg Aclasta intravenoosne infusioon. Pageiti luutõvega patsientidel on soovitatav kasutada piisavas koguses kaltsiumi, mis vastab vähemalt 500 mg-le kaltsiumile kaks korda ööpäevas, vähemalt 10 päeva jooksul pärast Aclasta-ravi algust (vt lõik 4.4).

Pageiti tõve korduv ravi: Pärast Pageiti tõve esimest ravikuuri Aclastaga on ravivastuse saavutanud patsientidel täheldatud pikaajast remissiooni. Korduva ravi hulka kuulub täiendav 5 mg Aclasta intravenoosne infusioon pärast üheaastast või pikemat vaheaega esimese ravikuuriga patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv. Pageiti tõve ravi kohta on andmed puudulikud (vt lõik 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Aclasta on vastunäidustatud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <35 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Annuse kohaldamine ei ole vajalik patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 35 ml/min.

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohaldamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad (≥ 65 aasta)

Annuse kohaldamine ei ole vajalik, sest ravimi biosaadavus, jaotumine ja eliminatsioon on eakatel ja noorematel patsientidel sarnane.

Lapsed

Aclastat ei soovitata kasutada lastel ega alla 18 aasta vanustel noorukitel. Andmed puuduvad alla 5 aasta vanustel lastel. Antud hetkel teadaolevad andmed 5...17 aasta vanustel lastel on esitatud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Aclastat manustatakse aeglaselt antud püsiva infusioonikiirusega ventileeritava infusioonisüsteemi kaudu. Infusiooni aeg ei tohi olla vähem kui 15 minutit. Aclasta infusiooni kohta vt informatsiooni lõigus 6.6.

Aclastaga ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mõne bisfosfonaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Hüpokaltseemiaga patsiendid (vt lõik 4.4).
- Raske neerukahjustus kreatiniini kliirensiga <35 ml/min (vt lõik 4.4).
- Rasedus ja rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerufunktsioon

Aclasta kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles populatsioonis.

Aclasta manustamise järel on täheldatud neerufunktsiooni halvenemist (vt lõik 4.8), eriti neerufunktsiooni häire või teiste riskitegurite olemasolul, näiteks kõrge iga, teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine, samaaegne ravi diureetikumidega (vt lõik 4.5) või dehüdratsioon pärast Aclasta manustamist. Neerufunktsiooni halvenemist on patsientidel täheldatud ka pärast ühekordset manustamist. Harvadel juhtudel on olemasoleva neerufunktsiooni halvenemise või ülalkirjeldatud riskiteguritega patsientidel täheldatud dialüüsravi nõudnud või surmaga lõppenud neerupuudulikkust.

Renaalsete kõrvaltoimete tekkeriski minimeerimiseks tuleb järgida alljärgnevat ettevaatusabinõusid:

- Enne igat Aclasta annuse manustamist tuleb Cockcroft-Gaulti valemi järgi arvutada kreatiini kliirens vastavalt patsiendi tegelikule kehakaalule.
- Olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsientidel võib mööduv vere kreatiniinisalduse tõus olla suurem.
- Vastava riskiga patsiendid tuleb kaaluda veres kreatiniinisalduse jälgimise vajadust.
- Aclasta samaaegsel kasutamisel koos teiste ravimitega, mis võivad halvendada neerufunktsiooni tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).
- Patsiendid, eelkõige aga eakad ja diureetikume saavad patsiendid peavad olema enne Aclasta manustamist adekvaatselt hüdreeritud.
- Aclasta ühekordne annus ei tohi ületada 5 mg ning infusiooni kestus peab olema vähemalt 15 minuti (vt lõik 4.2).

Hüpokaltseemia

Varasem hüpokaltseemia peab enne Aclasta-ravi algust olema ravitud adekvaatse koguse kaltsiumi ja D-vitamiini manustamisega (vt lõik 4.3). Ka teised mineraalainete metabolismi häired peavad olema efektiivselt ravitud (nt vähenenud paratüreoidne reserv, kaltsiumi intestinaalne malabsorptsioon). Arstid peavad kaaluma nende patsientide kliinilist jälgimist.

Pageti luutõvele on iseloomulik luukoe kiirenenud ainevahetus. Zoledroonhappe luukoe ainevahetust mõjutava toime kiire alguse tõttu võib esineda mööduvat, mõnikord sümptomaatilist hüpokaltseemiat, seda eriti esimese kümne päeva jooksul pärast Aclasta infusiooni (vt lõik 4.8).

Aclasta-ravi ajal on soovitatav võtta piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate. Lisaks on Pageti tõvega haigetele oluline täiendav kaltsiumi manustamine (annuses, mis vastab vähemalt 500 mg kaltsiumile kaks korda ööpäevas), vähemalt 10 päeva jooksul pärast Aclasta-ravi algust (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb informeerida hüpokaltseemia sümptomitest ning neile tuleb tagada adekvaatne monitooring riskiperioodi jooksul. Pageti tõvega haigetel on soovitatav enne Aclasta infusiooni mõõta seerumi kaltsiumisisaldust.

Harva on teatatud bisfosfonaate, sealhulgas zoledroonhapet saavatel patsientidel tugevast ja mõnikord halvavast luu-, liiges- ja/või lihaskahjustusest (vt lõik 4.8).

Lõualuu osteonekroos

Osteoporoosi näidustusel Aclastaga (zoledroonhappe) ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.8).

Uue ravikuuri alustamist tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata pehme koe kahjustused. Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne Aclasta-ravi alustamist teha hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning individuaalne kasu-riski hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvestada järgmist:

- Ravimi luu resorptsiooni inhibeerimise potentsiaal (tugevama toimega ravimite kõrge risk), manustamisviis (parenteraalsetel kõrge risk) ja luu resorptsiooni ravimite kumulatiivne annus.
- Vähtõbi, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatia, infektsioon), suitsetamine.
- Kaasuvad ravid: kortikosteroidid, kemoterapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi.
- Puudulik suuhügieen, periodondi haigused, halvasti sobivad hambaproteesid, hambahaigused anamneesis, invasiivsed hambaprotseduurid, nt hambaekstraktsioonid.

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja zoodroonhappe ravi ajal koheselt teatama mis tahes suuõõnega seotud sümptomite tekkest, nagu hammaste liikumine, valu või turse, suuhaavandite halb paranemine või eritise teke. Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia erilise ettevaatusega ning protseduure vältida zoodroonhappe ravile lähedasel ajal.

Patsientidel tuleb lõualuu osteonekroosi käsitleda tihedas koostöös raviarsti ja hambaarsti või suukirurgiga, kes on pädev lõualuu osteonekroosi ravis. Zoodroonhappe ravi ajutist katkestamist tuleb kaaluda kuni seisundi paranemiseni või kaasuvate riskifaktorite minimeerimiseni, kui see on võimalik.

Väliskuulmekanali osteonekroos

Bifosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvadega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Üldine

Esimese kolme päeva jooksul pärast Aclasta manustamist esinevaid manustamisjärgseid sümptomeid saab vähendada, kui manustada parasetamooli või ibuprofeeni vahetult pärast Aclasta manustamist.

Onkoloogilistel näidustustel kasutamiseks on saadaval teised zoodroonhappe toimeainena sisaldavad preparaadid. Aclasta-ravi ajal ei tohi patsiente samaaegselt ravida selliste preparaatidega või mis tahes teiste bifosfonaatidega, sest nende toimeainete koostoimed ei ole teada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 ml Aclasta viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid teiste ravimitega ei ole uuritud. Zoledroonhape ei metaboliseeru süsteemselt ega mõjuta inimese tsütokroom P450 ensüüme *in vitro* (vt lõik 5.2). Zoledroonhape ei seonu kuigi suurel määral plasmavalkudega (seondub ligikaudu 43...55%) ja seetõttu on koostoimed suure valgusiduvusega ravimite väljatõrjumise tasemel ebatõenäolised.

Zoledroonhape elimineeritakse organismist renaalse ekskretsiooni teel. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik zoledroonhappe samaaegsel manustatakse koos ravimitega, mis võivad oluliselt halvendada neerufunktsiooni (nt aminoglükosiidid või diureetikumid, mis võivad põhjustada dehüdratatsiooni) (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni halvenemisega patsientidel võib samaaegsel kasutamisel suurened peamiselt renaalsel teel eritavate ravimite süsteemne ekspositsioon.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Aclastat ei soovitata fertiilses eas naistele.

Rasedus

Aclasta on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Zoledroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed zoledroonhappega on näidanud reproduktsioonitoksilisi toimeid, sealhulgas vääringud (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Imetamine

Aclasta on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). On teadmata, kas zoledroonhape eritub inimese rinnapiima.

Fertiilsus

Zoledroonhappe potentsiaali tekitada kõrvaltoimeid fertiilsusele hinnati rottidel vanem- ja F1-põlvkonnas. Tõenäoliselt ühendi poolt esile kutsutud skeletikaltsiumi mobiliseerimise pärssimisega seotult leiti tulemusena liigselt väljendunud farmakoloogiline toime, mis põhjustas bisfosfonaatide klassile omaselt sünnituseelse ja –järgse perioodi hüpokaltseemiat, düstookiat ja uuringu ennetähtaegse lõpetamise. Seega takistasid need tulemused Aclasta kindlalt fertiilsusele avaldatava toime lõplikku selgitamist inimestel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõrvaltoimed, nagu pearinglus, võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Keskmine patsientide protsent, kellel esinesid kõrvaltoimed, oli peale esimest teist ja kolmandat infusiooni vastavalt 44,7%, 16,7% ja 10,2%. Individuaalsete kõrvaltoimete sagedus peale esimest infusiooni oli: püreeksia (17,1%), müalgia (7,8%), gripilaadsed haigused (6,7%), artralgia (4,8%) ja peavalu (5,1%). Nende nähtude esinemine vähenes märkimisväärselt edasiste Aclasta kord aastast manustatavate annustega. Enamik nendest esinesid esimese kolme päeva jooksul peale Aclasta manustamist. Enamik nendest olid kerged kuni mõõdukad ja lahenesid kolme päeva jooksul alates nähtude tekkest. Väiksemas uuringus, kus kasutati kõrvaltoimete profülaktikat, oli patsientide suhtarv, kellel esinesid kõrvaltoimed, väiksem (pärast esimest, teist ja kolmandat infusiooni vastavalt 19,5%, 10,4% ja 10,7%).

Kõrvaltoimed esitatud tabelina

Tabelis 1 on kõrvaltoimed esitatud MedDRA-süsteemi organklasside ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduse kategooriad on esitatud järgmise konventsiooni kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Gripp, nasofarüngiit
<i>Vere ja lümfisüsteemihäired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Aneemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	<i>Teadmata**</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh harva bronhospasm, urtikaaria ja angioödeem ning väga harva anafülaktiline reaktsioon/šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Harv</i>	Hüpokaleemia* Söögiisu vähenemine Hüpofosfateemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Insomnia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Peavalu, pearinglus Letargia, paresteesia, unisus, treemor, sünnkoop, düsgeusia
<i>Silma kahjustused</i>	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Harv</i> <i>Teadmata**</i>	Okulaarne hüperemia Konjunktiviit, silma valu Uveit, episkleriit, iriit Skleriit ja paroftalmia
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Vertiigo
<i>Südame häired</i>	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Kodade fibrillatsioon Palpitatsioon
<i>Vaskulaarsed häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata**</i>	Hüpertensioon, õhetus Hüpotensioon (mõnedel olemasolevate riskifaktoritega patsientidel)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Kõha, düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus Düspepsia, ülakõhuvalu, kõhuvalu, gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhukinnisus, suukuivus, ösofagiit, hambavalu, gastriit [#]
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Lööve, hüperhidroos, kihelus, erütem

<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	<i>Sage</i>	Müalgia, artralgia, luuvalu, seljavalu, valu jäsemetes
	<i>Aeg-ajalt</i>	Kaelavalu, lihas-skeleti jäikus, liigeste turse, lihasspasmid, lihas-skeleti rindkerevalu, lihas-skeletivalu, liigeste jäikus, artriit, lihasnõrkus
	<i>Harv</i>	Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud† (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime)
	<i>Väga harv</i>	Väliskuumekanal osteonekroos (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime)
	<i>Teadmata**</i>	Lõualuu osteonekroos (vt lõik 4.4 ja 4.8 klassiefektid)
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, pollakisuuria, proteiinuuria
	<i>Teadmata**</i>	Neerupuudulikkus. Neerufunktsiooni häire ja teiste riskitegurite olemasolul, nagu näiteks kõrge iga, teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine, samaaegne ravi diureetikumidega või dehüdratsioon pärast Aclasta manustamist (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8 „Ravimiklassi kõrvaltoimed“), on harvadel juhtudel teatatud ka dialüüsravi nõudnud või surmaga lõppenud neerupuudulikkusest.
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	<i>Väga sage</i>	Püreeksia
	<i>Sage</i>	Gripisarnane haigus, külmavärinad, väsimus, astenia, valu, halb enesetunne, infusioonikoha reaktsioon
	<i>Aeg-ajalt</i>	Perifeerne ödeem, janu, akuutse faasi reaktsioon, mittekardiaalne rindkerevalu
	<i>Teadmata**</i>	Dehüdratsiooni teke sekundaarselt annustamisjärgsetele sümptomitele, nagu püreeksia, oksendamine ja kõhulahtisus
<i>Uuringud</i>	<i>Sage</i>	C-reaktiivse valgu tõus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpokaltseemia

Patsientidel, kes manustasid samaaegselt glükokortikosteroide.

* Sage ainult Pageti tõve puhul.

** Tugineb turuletulekujärgsetel teadatel. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal.

† Teatatud turuletulekujärgselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kodade fibrillatsioon

HORIZONis – Olulise tähtsusega luumurru uuring [Pivotal Fracture Trial (PFT)] (vt lõik 5.1) oli keskmine kodade fibrillatsiooni esinemine Aclastat ja platseebot saavatel patsientidel vastavalt 2,5% (96 3862-st) ja 1,9% (75 3852-st). Tõsise kõrvaltoimena esineva kodade fibrillatsiooni sagedus suurenes Aclastat saavatel patsientidel (1,3%) (51 3862-st) võrreldes platseebot saavate patsientidega (0,6%) (22 3852-st). Kodade fibrillatsiooni esinemissageduse suurenemise mehhanism on teadmata. Osteoporoosi uuringutes [PFT, HORIZON – korduva luumurru uuring (*Recurrence Fracture Trial*, RFT)] oli kodade fibrillatsiooni esinemissagedus Aclastat saanutel (2,6%) ja platseebot saanutel (2,1%) sarnane. Tõsiste kodade fibrillatsiooni kõrvaltoimete esinemissagedus oli Aclastat saanutel 1,3% ja platseebot saanutel 0,8%.

Ravimiklassi kõrvaltoimed

Neerukahjustus

Zoledroonhapet on seostatud neerukahjustusega, mille tulemuseks on neerufunktsiooni halvenemine (nt seerumi kreatiniini taseme tõus) ning harvadel juhtudel äge neerupuudulikkus. Pärast zoledroonhappe manustamist on täheldatud neerukahjustust, eriti eelneva neerufunktsiooni häire või täiendava riskifaktoriga patsientidel (nt kõrge iga, onkoloogilised kemoteraapiat saavad patsiendid, samaaegne ravi nefrotoksiliste ravimitega, samaaegne diureetiline ravi, raske dehüdratsioon jne), kellest enamik said 4 mg annuse iga 3...4 nädala järel, kuid seda on täheldatud patsientidel ka pärast ühekordset manustamist.

Osteoporoosi kliinilises uuringus olid muutused kreatiniini kliirensis (mõõdetuna kord aastas enne manustamist) ja neerupuudulikkuse ning –kahjustuse esinemissagedus võrreldavad nii Aclasta kui ka platseeborühmas kolme aasta jooksul. Mõõduvat seerumi kreatiniini taseme tõusu esines 10 päeva jooksul 1,8% Aclastaga ravitud patsientidel *versus* 0,8% platseebot saanud patsientidel.

Hüpokaltseemia

Osteoporoosi kliinilises uuringus esines pärast Aclasta manustamist ligikaudu 0,2% patsientidel märgatavat seerumi kaltsiumisisalduse langust (vähem kui 1,87 mmol/l). Hüpokaltseemia sümptomaatilisi juhte ei täheldatud.

Pageti tõve uuringutes esines sümptomaatilist hüpokaltseemiat ligikaudu 1% patsientidest, kellel kõigil see taandus.

Vastavalt laboratoorsetele analüüsidele esines mahukas kliinilises uuringus Aclastaga ravitud patsientide hulgas mõõduvat asümptomaatilist kaltsiumitaseme langust alla normaalse taseme (vähem kui 2,10 mmol/l) 2,3% patsientidest võrreldes 21%-ga Aclastaga ravitud patsientidest Pageti tõve uuringute puhul. Hüpokaltseemia sagedus oli palju väiksem peale järgneva infusiooni.

Kõik Pageti tõve, reieluu proksimaalse osa murrule järgnevate kliiniliste murdude ennetamise ja postmenopausaalse osteoporoosi uuringutes osalenud patsiendid said piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi preparaate (vt ka lõik 4.2). Hiljutisele reieluu proksimaalse osa murrule järgnevate kliiniliste murdude ennetamise uuringus ei määratud D-vitamiini taset rutiinselt, kuid enamik patsiente sai enne Aclasta manustamist löökannuse D-vitamiini (vt lõik 4.2).

Paiksed reaktsioonid

Mahukas kliinilises uuringus teatati pärast zoledroonhappe manustamist paiksetest reaktsioonidest infusioonikohas (0,7%) näiteks punetus, turse ja/või valu.

Lõualuu osteonekroos

Luu resorptsiooni inhibeerivate ravimitega, kaasa arvatud zoledroonhappega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest (vt lõik 4.4). 7736 patsiendiga mahukas kliinilises uuringus teatati lõualuu osteonekroosist ühel Aclastaga ravitud patsiendil ja ühel platseeboga ravitud patsiendil. Aclastaga on turuletulekujärgselt teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilised kogemused üleannustamise korral on limiteeritud. Soovitatust suurema annuse saanud patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui üleannustamise tagajärjel tekib kliiniliselt oluline hüpokaltseemia, võib saavutada taastumise suukaudse kaltsiumi ja/või kaltsiumglükonaadi intravenoosse infusiooni manustamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste raviks kasutatavad ained, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA08.

Toimemehhanism

Zoledronhappe kuulub lämmastikku sisaldavate bisfosfonaatide rühma ja toimib otseselt luukoosse. Ta on osteoklastide poolt põhjustatud luu resorptsiooni inhibiitor.

Farmakodünaamilised toimed

Bisfosfonaatide selektiivne toime luudele põhineb nende suurel afiinsusel mineraliseerunud luu suhtes.

Zoledronhappe põhiline molekulaarne sihtmärk osteoklastides on ensüüm farnesüülpirofosfaadi süntaas. Zoledronhappe pikk toime kestus on tingitud selle suurest afiinsusest farnesüülpirofosfaadi (FPP) süntaasi aktiivse seondumiskoha ja luu mineraalide suhtes.

Aclasta-ravi vähendas kiiresti luukoe ringlust kõrgeenenud postmenopausaalselt tasemelt täheldatud madalaimale resorptsioonimarkerite tasemele 7. päeval ja formatsioonimarkerite tasemele 12 nädalal. Pärast seda stabiliseerusid luumarkerid menopausi eelsele tasemele. Luukoe ringluse progresseeruvat vähenemist korduval kord aastas manustamisel ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus postmenopausaalse osteoporoosi ravis (PFT)

Aclastat manustati 5 mg üks kord aastas 3. järjestikusel aastal ning selle efektiivsust ja ohutust on demonstreeritud postmenopausis naistel (7736 naist vanuses 65...89 aastat), kellel oli: reieluukaela luu mineraalne tihedus (LMT) T-skooriga $\leq -1,5$ ning vähemalt kaks kergelt või üks keskmise raskusega olemasolev lülimurd; või reieluukaela LMT T-skoor $\leq -2,5$ olemasolevate lülimurdudega või ilma. 85% patsientidest polnud enne ravitud bisfosfonaadiga. Naised, kellel hinnati lülimurdude esinemissagedust, ei saanud samaaegset osteoporoosiravi, mis oli lubatud naistele, kes osalesid reieluu proksimaalse osa murdude ja kõigi kliiniliste luumurdude hindamisel. Samaaegne osteoporoosiravi hõlmas järgmisi ravimeid: kaltsitoniin, raloksifeen, tamoksifeen, hormoonasendusravi, tiboloon, kuid välistas teised bisfosfonaadid. Kõik naised said 1000 kuni 1500 mg kaltsiumi ja 400 kuni 1200 RÜ D-vitamiini preparaate iga päev.

Toime morfomeetristele lülimurdudele

Aclasta vähendas oluliselt ühe või enama uue lülimurru esinemissagedust kolme aasta jooksul ning juba pärast üheaastast ravi (vt tabel 2).

Tabel 2 Kokkuvõte toimest lülimurdudele 12, 24 ja 36 kuu möödudes

Tulemusnäitaja	Aclasta (%)	Platseebo (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutse vähenemise % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise vähenemise % (CI)
Vähemalt üks uus lülimurd (0...1 aasta)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Vähemalt üks uus lülimurd (0...2 aastat)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Vähemalt üks uus lülimurd (0...3 aastat)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**

** p <0,0001

75-aastastel ja vanematel patsientidel vähendas Aclasta lülimurdude tekke riski 60% võrreldes platseeboga (p<0,0001).

Toime reieluu proksimaalse osa murdudele

Aclasta toime tulemusena vähenes reieluu proksimaalse osa murdude risk järjepidevalt 3 aasta jooksul 41% (95% CI, 17...58%). Reieluu proksimaalse osa murdude esinemissagedus oli 1,44% Aclastaga ravitud patsientidel ja 2,49% platseebot saanud patsientidel. Riski vähenemine oli 51% bisfosfonaat-ravi mittesaavatel patsientidel ja 42% patsientidel, kellel oli lubatud samaaegselt võtta osteoporoosi ravi.

Toime kõigile kliinilistele luumurdudele

Kõigi kliiniliste luumurdude diagnoos põhines radioloogilisel ja/või kliinilisel leiul. Tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduse ravidevaheline võrdlus 3 aasta jooksul

Tulemusnäitaja	Aclasta (N=3875) esinemissagedus (%)	Platseebo (N=3861) esinemissagedus (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutne vähenemine % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise riski vähenemine % (CI)
Igasugune kliiniline luumurd (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliiniline lülimurd (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Mittellülimurd (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

*p-väärtus <0,001, **p-väärtus <0,0001
(1) Välja arvatud sõrme-, varba- ja näkolju luude murrud
(2) Kaasa arvatud kliinilised rindkere- ja nimmelülide murrud

Toime luu mineraalsele tihedusele (LMT)

Aclasta toimel suurenes oluliselt lülisamba nimmeosa, reieluu proksimaalse osa ja radiuse distaalse osa LMT võrreldes platseeboga kõigil ajahetkedel (6, 12, 24 ja 36 kuu möödudes). Ravi Aclastaga viis LMT suurenemiseni 6,7% lülisamba nimmeosas; 6,0% reieluu proksimaalses osas; 5,1% reieluukaelas ja 3,2% radiuse distaalses osas 3 aasta jooksul platseeboga võrreldes.

Luu histoloogia

Luubiopsiad niudeluuharjast võeti 1 aasta pärast kolmandat iga-aastast manustamist 152 osteoporoosiga postmenopausis patsiendilt, kes sai Aclasta-ravi (N=82) või platseebot (N=70). Histomorfomeetiline analüüs näitas luuainevahetuse 63% vähenemist. Aclasta-ravi saanud patsientidel ei leitud osteomalaatsiat, luuüdi fibroosi ega ebaküpse luu moodustumist. Märgistatud tetratsükliini leiti kõigis Aclasta-ravi saanud patsientidelt võetud 82 biopsia preparaadis peale ühe. Mikrokompuutertomograafia (μ CT) analüüs näitas suurenenud trabekulaarse luu hulka ja trabekulaarse luu arhitektuuri säilumist Aclastaga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes.

Luuainevahetuse markerid

Luuspetsiifilise alkaalse fosfataasi (BSAP), seerumi I tüüpi kollageeni N-terminaalse propeptiidi (PINP) ja seerumi beeta-C-telopeptiidide (b-CTX) sisaldust hinnati perioodiliste intervallide järel kogu uuringu vältel patsientide alamrühmades, kuhu kuulus 517...1246 patsienti. Ravi 5 mg Aclastaga aastas vähendas oluliselt BSAP sisaldust 30% algväärtusest 12 kuu möödudes, mis püsis 28% madalam algväärtusest 36 kuu möödudes. PINP vähenes oluliselt 61% algväärtusest 12 kuu möödudes ja püsis 52% madalam algväärtusest 36 kuu möödudes. B-CTX vähenes oluliselt 61% algväärtusest 12 kuu möödudes ja püsis 55% madalam algväärtusest 36 kuu möödudes. Kogu selle aja jooksul olid luuainevahetuse markerid iga aasta lõpus premenopausile iseloomulikus vahemikus. Korduv annustamine ei viinud luuainevahetuse markerite edasise languseni.

Toime patsiendi pikkusele

Kolmeaastases osteoporoosi uuringus mõõdeti seisvas asendis pikkust kord aastas stadiomeetri abil. Aclasta rühmas oli pikkuse kadu ligikaudu 2,5 mm väiksem kui platseeborühmas (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Haiguspäevad

Aclasta toimel vähenes oluliselt keskmine piiratud aktiivsuse ja seljavalu tõttu voodirežiimil veedetud päevade arv, vastavalt 17,9 päeva ja 11,3 päeva võrra platseeboga võrreldes. Oluliselt vähenes ka keskmine piiratud aktiivsuse ja luumurdude tõttu voodirežiimil veedetud päevade arv, vastavalt 2,9 päeva ja 0,5 päeva võrra platseeboga võrreldes (kõik $p < 0,01$).

Osteoporoosi ravi kliiniline efektiivsus luumurru suurenenud riskiga patsientidel pärast hiljutist reieluu proksimaalse osa murdu (RFT)

Kliiniliste luumurdude, sh lülimurdude, mitte-lülimurdude ja reieluu proksimaalse osa murdude esinemissagedust hinnati hiljutise (90 päeva) seisvast või madalamast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murruga 2127-l 50...95-aastaselt (keskmine vanus 74,5 aastat) mehel ja naisel, keda jälgiti uuringuravi (Aclasta) foonil keskmiselt 2 aastat. Ligikaudu 42%-l patsientidest oli reieluukaela LMT T-skoor alla -2,5 ja ligikaudu 45%-l patsientidest oli reieluukaela LMT T-skoor üle -2,5. Aclastat manustati üks kord aastas kuni vähemalt 211-l uuringus osalejale oli tekkinud kinnitatud kliiniline luumurd. D-vitamiini taset rutiinselt ei määratud, kuid 2 nädalat enne infusiooni anti enamikele patsientidele löökannus D-vitamiini (50000 kuni 125000 RÜ suu kaudu või lihasesiseselt). Kõik patsiendid said iga päev toidulisandina 1000 kuni 1500 mg kaltsiumi koos 800 kuni 1200 RÜ D-vitamiiniga. 95% patsientidest tehti infusioon kaks või enam nädalat peale reieluu proksimaalse osa murru paranemist ja keskmine infusiooni ajastus oli ligikaudu kuus nädalat peale reieluu proksimaalse osa murru paranemist. Esmane efektiivsusnäitaja oli kliiniliste luumurdude esinemissagedus uuringuperioodi jooksul.

Toime kõikidele kliinilistele luumurdudele

Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduste muutused on toodud tabelis 4.

Table 4 Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduste ravidevaheline võrdlus

Tulemusnäitaja	Aclasta (N=3,875) esinemissa- gedus (%)	Platseebo (N=3,861) esinemissa- gedus (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutne vähenemine % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise riski vähenemine % (CI)
Igasugune kliiniline luumurd (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliiniline lülilmurd (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Mittelülilmurd (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

*p-väärtus <0,001, **p-väärtus <0,0001
(1) Välja arvatud sõrme-, varba- ja näokolju luude murrud
(2) Kaasa arvatud kliinilised rindkere- ja nimmelülide murrud

Uuring ei olnud kavandatud olulise erinevuse määramiseks reieluu proksimaalse osa murru osas, kuid täheldati uute reieluu proksimaalse osa murdude vähenemist.

Misiganes põhjusega suuremus oli 10% (101 patsienti) Aclasta rühmas võrreldes 13%-ga (141 patsienti) platseeborühmas. See vastab misiganes põhjusega surmariski vähenemisele 28% võrra (p=0,01).

Reieluu proksimaalse osa murru pikenenud paranemise juhtude esinemissagedus oli Aclasta- (34 [3,2%]) ja platseeborühmas (29 [2,7%]) võrreldav.

Toime luu mineraalsele tihedusele (LMT)

HORIZON-RFT uuringus suurendas Aclasta-ravi oluliselt kogu reieluu proksimaalse osa ja reieluukaela LMT-d võrreldes platseeboga kõikidel ajahetkedel. Aclasta-ravi tulemusena suurenes 24 kuu jooksul LMT kogu reieluu proksimaalses osas 5,4% ja reieluukaelas 4,3% võrreldes platseeboga.

Kliiniline efektiivsus meestel

HORIZON-RFT uuringusse kaasati 508 meest ja neist 185-l mõõdeti LMT-d 24 kuu möödumisel. Pärast 24 kuu möödumist täheldati Aclasta-ravi saanutel kogu reieluu proksimaalses osas LMT samasugust olulist tõusu 3,6% võrra nagu postmenopausis naistel HORIZON-RFT uuringus. Uuringu valim ei olnud piisav näitamaks kliiniliste luumurdude vähenemist meestel; Aclasta-ravi saanud meeste kliiniliste luumurdude esinemissagedus oli 7,5% ja platseebot saanutel 8,7%.

Teises meestel läbi viidud uuringus (uuring CZOL446M2308) oli kord aastas tehtav Aclasta-infusioon mitte parem kui kord nädalas manustatav alendronaat selgroo nimmeosa LMT suurendamisel 24. kuul võrreldes algväärtusega.

Kliiniline efektiivsus süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi korral

Aclasta efektiivsust ja ohutust süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi ravis ja profülaktikas hinnati randomiseeritud, mitmekesuselises, topeltpimedas, stratifitseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus osales 833 meest ja naist vanuses 18...85 aastat (meeste keskmine vanus 56,4 aastat; naistel 53,5 aastat), kes said ööpäevas >7,5 mg suukaudset prednisolooni (või samaväärset). Enne randomiseerimist stratifitseeriti patsiente glükokortikoidide kasutamise ajal vastavalt (≤ 3 kuud *versus* >3 kuud). Uuring kestis ühe aasta. Patsiendid randomiseeriti saama Aclastat 5 mg ühekordse infusioonina päevas või suukaudset risedronaati 5 mg päevas ühe aasta jooksul. Kõik osalejad said 1000 mg kaltsiumit pluss 400...1000 RÜ D-vitamiini päevas. Efektiivsus leidis tõestust juhul, kui 12. kuul demonstreeriti järjestikuselt samaväärsust risedronaadiga lülisamba nimmeosa LMT protsentuaalse muutuse suhtes algväärtusest vastavalt ravi ja profülaktika alarühmades. Enamus patsiente sai jätkuvalt glükokortikoide uuringu üheaastase kestuse jooksul.

Toime luu mineraalsele tihedusele (LMT)

12. kuul oli LMT suurenemine lülisamba nimmeosas ja reieluukaelas oluliselt suurem Aclasta-ravi rühmas kui risedronaadi puhul (kõik $p < 0,03$). Patsientide alarühmas, kes said glükokortikoide enne randomiseerimist rohkem kui 3 kuud, suurenes lülisamba nimmeosa LMT Aclasta toimetel 4,06% ja risedronaadi toimetel 2,71% (keskmine erinevus: 1,36%; $p < 0,001$). Patsientide alarühmas, kes said glükokortikoide enne randomiseerimist 3 kuud või vähem, suurenes lülisamba nimmeosa LMT Aclasta toimetel 2,60% ja risedronaadi toimetel 0,64% (keskmine erinevus: 1,96%, $p < 0,001$). Uuringuga ei olnud võimalik demonstreerida kliiniliste luumurdude vähenemist võrreldes risedronaadiga. Luumurdude esinemissagedus oli 8 Aclastaga ravitud patsientidel ja 7 risedronaadiga ravitud patsientidel ($p = 0,8055$).

Kliiniline efektiivsus Pageti luutõve ravis

Aclastat uuriti radiograafilise uuringuga kinnitatud, mööduka kuni keskmise Pageti luutõvega (seerumi alkaalse fosfataasi keskmine tase uuringu alguses 2,6...3 korda üle ea-spetsiifilise ülemise normi piiri) nais- ja meessoost patsientidel vanuses üle 30 aasta.

Kahes 6-kuulises võrdlevas uuringus demonstreeriti 5 mg zoledroonhappe ühe infusiooni efektiivsust võrrelduna 30 mg risedronaadi päevase annusega 2 kuu jooksul. Kuue kuu möödudes oli Aclasta rühma ravivastus ning seerumi alkaalse fosfataasi (SAP) näitajate normaliseerumine vastavalt 96% (169/176) ja 89% (156/176) võrrelduna risedronaadiga 74% (127/171) ja 58% (99/171) (kõikidel $p < 0,001$).

Koondandmetes täheldati nii zoledroonhappe kui ka risedronaadi kasutamisel võrreldavat valu tugevuse ja interferentsi skooride vähenemist 6 kuu jooksul võrrelduna algseisundiga.

Patsiendid, keda määratleti 6 kuulise põhiuuringu lõpuks ravivastuse saanuteks, osutusid sobilikeks kaasamiseks ulatuslikku jätku-uuringusse. Jätku-uuringus osalenud 153 Aclasta-ravi saanud ja 115 risedronaadiga ravitud patsiendist oli pärast keskmiselt 3,8 aastat kestnud jälgimisperioodi korduva ravi vajaduse tõttu (kliiniline hinnang) jätku-uuringu lõpetanud patsientide osakaal kõrgem risedronaadi korral (48 patsienti või 41,7%) kui zoledroonhappe korral (11 patsienti või 7,2%). Keskmine aeg Pageti tõve korduva ravi vajaduse tõttu jätku-uuringu lõpetamiseni alates esialgsest annusest oli zoledroonhappe korral pikem (7,7 aastat) kui risedroonhappe korral (5,1 aastat).

6 patsienti, kellel saavutati ravivastus 6 kuud pärast ravi Aclastaga ja kellel hiljem esines pikenenud jälgimisperioodi jooksul haiguse ägenemine, raviti Aclastaga keskmiselt 6,5 aasta jooksul alates esimesest ravikuurist kuni korduva ravikuurini. Kuuest patsiendist viiel esines 6 kuul SAP normaalvahemikus (Viimane Läbi Viidud Vaatlus, VLVV).

Luu histoloogiat hinnati 6 kuud pärast ravi seitsmel Pageti tõvega patsiendil, keda raviti 5 mg zoledroonhappega. Luu biopsia tulemused näitasid luukoe normaalset kvaliteeti, kusjuures ei täheldatud häireid luu remodelleerumises ning mineralisatsiooni defekte. Need leiud sobisid luu normaliseerunud ainevahetuse biokeemiliste markeritega.

Lapsed

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring viidi läbi glükokortikoididega ravitud 5...17 aastastel lastel, kellel oli langenud luu mineraalne tihedus (nimmepiirkonna LMT Z-skoor -0,5 või väiksem) ja nõrga surve/hapruse murd. Sellesse uuringusse randomiseeritud (ravikavatsuslik) patsiendipopulatsioon hõlmas patsiente mitmete reumaatiliste seisundite alatüüpide, põletikulise soolehaiguse või Duchenne'i lihasdüstroofiaga. Uuringusse planeeriti 92 patsienti, kuid ainult 34 patsienti kaasati ja randomiseeriti saama ühe aasta jooksul kaks korda aastas kas 0,5 mg/kg (maks. 5 mg) zoledroonhappe intravenoosset infusiooni või platseebot. Kõik patsiendid pidid foonravina võtma vitamiin D ja kaltsiumi.

Zoledroonhappe infusiooni tulemusena tõusis nimmepiirkonna LMT Z-skoori vähimruudu keskmine erinevus 0,41 võrra 12. kuul algväärtuse suhtes võrreldes platseeboga (95% CI: 0,02; 0,81; vastavalt 18 ja 16 patsienti). Pärast 6-kuulist ravi ei täheldatud toimet nimmepiirkonna LMT Z-skoorile. 12. kuul täheldati zoledroonhappe rühmas kolme luukoe ainevahetuse markeri (P1NP, BSAP, NTX) kontsentratsiooni statistiliselt olulist ($p < 0,05$) vähenemist võrreldes platseeborühmaga. Zoledroonhappe rühmas ei täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi kogu luu mineraalses sisalduses võrdluses platseeboga 6. või 12. kuul. Puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid muutusi LMT-s luumurdude ennetusega kasvava luustikuga lastel.

Zoledroonhappe rühmas ei täheldatud uusi lülumurde võrdluseks kahe uue murruga platseeborühmas.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed pärast zoledroonhappe infusiooni olid artralgia (28%), pürekia (22%), oksendamise (22%), peavalu (22%), iiveldus (17%), müalgia (17%), valu (17%), kõhulahtisus (11%) ja hüpokaltseemia (11%).

Zoledroonhappe rühmas teatas rohkem patsiente tõsistest kõrvaltoimetest kui platseeborühmas (5 [27,8%] patsienti *versus* 1 [6,3%] patsient).

Antud uuringu põhjal ei ole võimalik selles patsiendirühmas pikaajalisi ohutusandmeid kindlaks teha.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Aclastaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Pageti luutõve korral, suurenenud murruriskiga postmenopausis naistel, suurenenud murruriskiga osteoporoosiga meestel ning meestel ja naistel kliiniliste murdude ennetamisel pärast reieluu proksimaalse osa murde (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zoledroonhappe annuste 2, 4, 8 ja 16 mg ühekordse ja korduva 5- ja 15-minutilise infusiooni manustamisel 64 patsiendile saadi järgmised farmakokineetilised andmed, mis osutusid annusest mittesõltuvaks.

Jaotumine

Pärast zoledroonhappe infusiooni algust suureneb aktiivse toimeaine plasmakontsentratsioon kiiresti, saavutades maksimumi infusiooniperioodi lõpuks, millele järgneb kiire langus <10% maksimumist 4 tunni pärast ja <1% 24 tunni pärast, järgneva pika-ajalise perioodiga väga madala kontsentratsiooniga, mis ei ületa 0,1% maksimumi tasemest.

Eritumine

Intravenoosselt manustatud zoledroonhappe elimineerub kolme faasiliselt: kiire bifaasiline kadumine süsteemsest tsirkulatsioonist poolväärtusajaga $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tundi, millele järgneb pikk eliminatsioonifaas lõpliku poolväärtusajaga $t_{1/2\gamma}$ 146 tundi. Pärast mitmekordset manustamist iga 28 päeva järel ei kumuleeru toimeaine plasmas. Varastes dispositsiooni faasides (α ja β , $t_{1/2}$ väärtused eespool) toimub arvatavasti kiire omastamine luukoe poolt ning eritumine neerude kaudu.

Zoledroonhappe ei metaboliseeru ja eritatakse muutumatuna neerude kaudu. Esimese 24 tunni möödudes leidub $39 \pm 16\%$ manustatud annusest uriinis, allesjäänud osa seondub luukoega. Seondumine luuga on ühine kõikidele bisfosfonaatidele ja eeldatavasti tingitud struktuurilisest sarnasusest pürofosfaadiga. Sarnaselt teiste bisfosfonaatidega püsib zoledroonhappe luudes väga pikka aega. Luukoest vabaneb see tagasi süsteemsesse vereringesse väga aeglaselt ja elimineerub neerude kaudu. Organismi kogukliirens on $5,04 \pm 2,5$ l/h, sõltuvalt annusest ning ei sõltu soost, east, rassist või kehakaalust. Zoledroonhappe plasmakliirensi inter- ja intraindividuaalsed erinevused olid vastavalt 36% ja 34%. Suurendades infusiooni aega 5 minutilt 15 minutile põhjustati infusiooni lõpus zoledroonhappe 30% kontsentratsiooni langus, kuid toimet plasmakontsentratsiooni kõvera alusele pindalale võrreldes ajaga ei ilmnenu.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Zoledroonhappega uuringuid koostoimete kohta teiste ravimitega ei ole läbi viidud. Kuna zoledroonhappe inimesel ei metaboliseeru ja aine leiti olevat ensüüm P450 suhtes vähese või olematu toimega, otsetoimiv ja/või pöördumatu metabolismist-sõltuv inhibiitor, siis zoledroonhappe tõenäoliselt ei vähenda metaboolset kliirensit ainetel, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 ensüümsüsteemi kaudu. Zoledroonhappe ei seondu kuigi suurel määral plasmavalkudega (seondub ligikaudu 43...55%) ja siduvus ei sõltu kontsentratsioonist. Seetõttu on kõrge valgusiduvusega ravimite väljatõrjumisel põhinevad koostoimed ebatõenäolised.

Patsientide erirühmad (vt lõik 4.2)

Neerukahjustus

Zoledroonhappe neerukliirens korreleerus kreatiniini kliirensiga, neerukliirens oli $75 \pm 33\%$ kreatiniini kliirensist, mille keskmine väärtus 64 uuritud patsiendil oli keskmiselt 84 ± 29 ml/min (vahemikus 22 kuni 143 ml/min). Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral täheldati $AUC_{(0-24hr)}$ vähest suurenemist, ligikaudu 30...40% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ja sõltumata neerufunktsioonist ei täheldatud korduvannustes ravimi kuhjumist, mis viitab sellele, et zoledroonhappe annuse kohaldamine kerge ($Cl_{cr} = 50...80$ ml/min) ja mõõduka neerukahjustuse korral kreatiniinikliirensiga kuni 35 ml/min, ei ole vajalik. Aclasta kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles populatsioonis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Suurim mitte-letaalne ühekordne intravenoosne annus hiirtel oli 10 mg/kg kehakaalu kohta ja rottidel 0,6 mg/kg. Ühekordse infusiooniannuse uuringus koertel oli hästi talutud annus 1,0 mg/kg (6-kordne soovitatud terapeutiline annus inimesel vastavalt AUC-le) manustatuna 15 minuti jooksul ning kahjulikke toimeid neerudele ei täheldatud.

Subkrooniline ja krooniline toksilisus

Zoledroonhappe renaalse talutavuse uuring viidi läbi rottidel intravenoosse 15-minutilise infusiooniga annuses 0,6 mg/kg 3-päevaste intervallidega, kokku kuus korda (kumuleeruv annus, mis vastab AUC taseme ligikaudu 6-kordsele inimesel kasutatavale terapeutilisele annusele); koertel oli hästi talutav viis 15-minutilist infusiooni annuses 0,25 mg/kg manustatuna 2...3 nädalaste intervallidega (kumuleeruv annus, mis vastab ligikaudu 7-kordsele inimesel kasutatavale terapeutilisele annusele). Intravenoosse boolussüste uuringutes vähenesid hästi talutavad annused uuringu edenedes: 0,2 ja 0,02 mg/kg päevas talusid vastavalt rotid ja koerad hästi 4 nädala jooksul, kui aga manustamine toimus 52 nädala jooksul, siis talusid rotid ainult 0,01 mg/kg ning koerad ainult 0,005 mg/kg.

Pikaaegne korduvravi kumulatiivsetes annustes, mis ületas piisavalt maksimaalset inimesel kasutatavat annust, tekitas teiste organite toksikoloogilisi kahjustusi, k.a seedetrakt ja maks, samuti ka intravenoosse süstekoha kahjustuse. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole teada. Enamasti kõikide kasutatud annuste sagedasemaks leiuks korduva annusega uuringus oli primaarse käsnaaine suurenemine kasvavate loomade pikkade toruluude metafüüsis. See on leid, mis iseloomustab ühendi farmakoloogilist antiresorptiivset aktiivsust.

Reproduktiivne toksilisus

Teratoloogilised uuringud viidi läbi kahel loomaliigil, mõlemal kasutati subkutaanset manustamisviisi. Rottidel täheldati annuses $\geq 0,2$ mg/kg teratogeensust, mis väljendus välises, vistseraalses ja skeleti väärarengus. Düstookiat täheldati kõige väiksema rottidel uuritud annuse kasutamisel (0,01 mg/kg). Küülikutel ei täheldatud teratoloogilisi või embrüo/loote kahjustusi, kuigi toksilisust emasloomale täheldati annuses 0,1 mg/kg kasutamisel vereseerumi alanenud kaltsiumisisalduse tõttu.

Mutageenne ja kartsinogeenne toime

Teostatud mutageensustestides ei leitud zoledroonhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensustestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumtsitraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

See ravimpreparaat ei tohi sattuda kontakti kaltsiumit sisaldava lahusega. Aclastat ei tohi segada või manustada intravenoosselt koos teise ravimiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pudelid: 3 aastat.

Pärast avamist 24 tundi temperatuuril 2...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 ml lahust läbipaistvas plastikpudelis (tsükloolefiini polümeer), suletud fluoro-polümeeriga kaetud bromobutüülkummist korgiga ja alumiinium/polüpropüleenkate äratõmmatava osaga.

Aclasta on saadaval pakendis, milles on üks pudel või hulgipakendis, milles on viis ühe pudeliga pakendit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ühekordseks kasutamiseks.
Kasutada tohib ainult selget, osistevaba ja värvusetut lahust.

Kui lahust on säilitatud külmikus, laske lahusel enne manustamist seista kuni see saavutab toatemperatuuri. Infusioon tuleb ette valmistada aseptilistes tingimustes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. aprill 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. jaanuar 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et õpetuslik info, mis on rakendatud kehtivate näidustuste korral osteoporoosi ravist postmenopausis naistel ja meestel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks, sealhulgas madalast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murru tekkeks ja süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi ravi postmenopausis naistel ja meestel, kellel on suurenenud luumurdude tekke risk, on uuendatud. Õpetuslik info sisaldab järgmist:

- Arsti õppematerjal
- Patsiendi infopakett

Arsti õppematerjal peaks sisaldama järgmisi olulisi elemente:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Meeldetuletuskaart järgmiste oluliste punktidega:
 - Vajadus arvutada Cockcroft-Gaulti valemi järgi vereseerumi kreatiniinisaldus vastavalt patsiendi tegelikult kehakaalule enne igat Aclastaga ravi alustamist
 - Vastunäidustatud patsientidel, kelle kreatiniin kliirens on <35 ml/min
 - Vastunäidustus raseduse ja rinnaga toitmise suhtes potentsiaalse teratogeensuse tõttu
 - Vajadus tagada patsiendi piisav hüdreeritus, eriti eakatel ja patsientidel, keda ravitakse diureetikumidega
 - Vajadus infundeerida Aclastat aeglaselt, mitte kiiremini kui 15 minuti jooksul
 - Üks kord aastas annustamisrežiim
 - Aclasta manustamisel on vajalik piisav kaltsiumi ja D-vitamiini tarbimine
 - Vajalik on piisav füüsiline aktiivsus, mittersuitsetamine ja tervislik toitumine
- Patsiendi infopakett

Patsiendi infopakett peaks olema arstile antud ja sisaldama järgmist olulist informatsiooni:

- Vastunäidustatud tõsiste neeruprobleemidega patsientidel
- Vastunäidustus raseduse ja rinnaga toitmise suhtes
- Vajalik on piisav kaltsiumi ja D-vitamiini tarbimine, piisav füüsiline aktiivsus, mittersuitsetamine ja tervislik toitumine
- Tõsiste kõrvaltoimete põhilised tunnused ja sümptomid
- Millal pöörduda arsti poole

Lisaks peab patsiendi infopakett olema:

- Patsiendi infoleht
- Lõualuu osteonekroosi meeldetuletuskaart patsiendile

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP („BLUE BOX“-IGA) ÜKSIKPAKENDILE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aclasta 5 mg infusioonilahus
Acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel 100 ml lahusega sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 pudel – 100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast avamist 24 tundi temperatuuril 2 °C ...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/308/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aclasta 5 mg infusioonilahus
Acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 pudel sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast avamist 24 tundi temperatuuril 2 °C ...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/308/001	Üksikpakend
EU/1/05/308/002	Hulgipakend

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP SISEPAKENDILE („BLUE BOX“-ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aclasta 5 mg infusioonilahus
Acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel 100 ml lahusega sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 pudel – 100 ml
Hulgipakendi osa. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Pärast avamist 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/05/308/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISKARBIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED (“BLUE BOX”-IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aclasta 5 mg infusioonilahus
Acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel 100 ml lahusega sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

Hulgipakend, 5 pudelit, igas pudelis 100 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast avamist 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/05/308/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aclasta 5 mg infusioonilahus zoledroonhape (*acidum zoledronicum*)

Enne ravimi kasutamist, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aclasta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aclasta kasutamist
3. Kuidas Aclastat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aclastat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aclasta ja milleks seda kasutatakse

Aclasta toimeaine on zoledroonhape. Ravim kuulub bisfosfonaatide ravimirühma ja seda kasutatakse osteoporoosi raviks täiskasvanud meestel ja postmenopausis naistel või põletiku korral kasutatavast kortikosteroidravist põhjustatud osteoporoosi raviks ja Pageti luutõve raviks täiskasvanutel.

Osteoporoos

Osteoporoos on haigus, mis on seotud luude hõrenemise ja nõrgenemisega ning esineb sageli naistel pärast menopausi, kuid võib esineda ka meestel. Pärast menopausi lõpetavad naiste munasarjad naissuguhormoon östrogeeni tootmise, mis aitab luudel tervena püsida. Pärast menopausi tekib luude hõrenemine, luud muutuvad nõrgemaks ning murduvad kergemini. Osteoporoos võib meestel ja naistel tekkida ka hormoonide pikaajalise kasutamise tõttu, mis võib mõjutada luude tugevust. Paljudel osteoporoosi põdevatel patsientidel ei ole ühtki sümptomit, kuid neil on siiski luumurdude tekke risk, kuna osteoporoosi tõttu on nende luud nõrgemad. Ringlevate suguhormoonide, peamiselt androgeenidest tekkinud östrogeenide taseme langus mängib samuti rolli järk-järgulises luukaos meestel. Aclasta muudab luud tugevamaks ning seega vähendab luumurdude tõenäosust nii naistel kui meestel. Aclastat kasutatakse ka patsientidel, kellel on hiljuti väikse trauma, näiteks kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murd ning kellel seetõttu on risk järgnevatel luumurdudeks.

Pageti luutõbi

Tavaliselt vana luu eemaldatakse ja see asendatakse uuega. Seda protsessi nimetatakse remodelleerumiseks. Pageti tõve korral toimub remodelleerumine liiga kiiresti, uus luu tekib asemele ebakorrapäraselt ja see muudab luu normaalsest nõrgemaks. Kui haigust ei ravita, võivad luud muutuda deformeerunuks ja valulikuks ning murduda. Aclasta toimel muutub luu modelleerumisprotsess tagasi normaalseks tagades normaalse luu tekke ja luu tugevus taastub.

2. Mida on vaja teada enne Aclasta kasutamist

Enne Aclasta manustamist järgige hoolikalt kõiki arsti, apteekri või meditsiiniõe ettekirjutusi.

Ärge kasutage Aclastat

- kui olete zoledroonhappe, mõne bisfosfonaadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on hüpokaltseemia (see tähendab, et teie vere kaltsiumisisaldus on liiga madal).
- kui teil on tõsised neeruprobleemid.
- kui te olete rase.
- kui te imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aclasta kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui te saate ravi mis tahes ravimiga, milles sisaldub zoledroonhape, mis on samuti Aclasta toimeaine (zoledroonhapet kasutatakse täiskasvanud patsientidel teatud tüüpi vähi puhul luustikuga seotud kõrvaltoimete vältimiseks või kaltsiumi annuse vähendamiseks).
- kui teil on neeruhaigus või kui teil on ainult üks neer.
- kui te pole võimeline võtma igapäevaselt kaltsiumi preparaate.
- kui teil on osa või kogu kõrvalkilpnääre (paikneb kaelas) kirurgiliselt eemaldatud.
- kui teil on osa sooltest eemaldatud.

Aclastat (zoledroonhape) osteoporoosi raviks saanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist.

Lõualuu osteonekroosi kujunemist on oluline püüda ennetada, sest see on valulik seisund ning selle ravi võib olla keeruline. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks on mõned ettevaatusabinõud, mida tuleb teil järgida.

Enne Aclastaga ravi alustamist tuleb arsti, apteekrit või meditsiiniõde teavitada, kui

- teil on esinenud probleeme hammaste või suuõõnega, näiteks puudulik suuhügieen, igemehaigused või eesseisev hamba eemaldamine;
- te ei hoolitse regulaarselt hammaste eest või ei ole pikemat aega käinud hammaste kontrollis;
- te suitsetate (see võib tõsta hambaprobleemide riski);
- teid on varem ravitud bifosfonaadiga (kasutatakse luuhaiguste raviks või ennetamiseks);
- te võtate ravimeid, mida kutsutakse kortikosteroidideks (näiteks prednisoloon või deksametasoon);
- teil on vähktõbi.

Teie arst võib paluda teil enne Aclastaga ravi alustamist käia hambakontrollis.

Aclastaga ravi ajal tuleb teil säilitada korralikku suuhügieeni (sealhulgas regulaarne hammaste pesemine) ning käia regulaarselt hammaste kontrollis. Kui te kasutate hambaproteese, tehke kindlaks, kas need sobivad teile korralikult. Kui teil on käimas hambaravi või lähiajal tulemas kirurgiline hambaravi protseduur (nt hamba eemaldamine), teavitage oma arsti hambaravist ning oma hambaarsti Aclastaga ravist. Teavitage oma arsti ja hambaarsti koheselt, kui teil esinevad mis tahes probleemid suuõõne või hammastega, näiteks lahtine hammas, valu või turse, halvasti paranev suuhaavand või eritise teke, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Jälgimine ravi ajal

Teie arst peab enne iga Aclasta annuse manustamist tegema neerufunktsiooni jälgimiseks (kreatiniini tase) vereanalüüsi. Väga oluline on juua vähemalt 2 klaasi vedelikku (näiteks vett) paari tunni jooksul enne Aclasta manustamist, nii nagu on tervishoiutöötaja teid juhendanud.

Lapsed ja noorukid

Aclastat ei soovitata alla 18 aastastele isikutele.

Muud ravimid ja Aclasta

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teie arsti jaoks on oluline teada kõiki ravimeid, mida te võtate, iseäranis, kui te võtate mõnd teist ravimit, mis võib teadaolevalt olla kahjulik neerudele (nt aminoglükosiidid) või diureetikumid ("vee väljaajamise rohud"), mis võivad põhjustada organismis veevaegust (dehüdratsiooni).

Rasedus ja imetamine

Teile ei tohi manustada Aclastat, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib Aclasta võtmise ajal pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui te ennast paremini tunnete.

Aclasta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 ml Aclasta viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Aclastat kasutada

Järgige hoolikalt kõiki Teie arsti või meditsiiniõe poolt antud juhiseid. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Osteoporoos

Tavaline annus on 5 mg, mille manustab arst või õde ühekordse infusioonina veeni üks kord aastas. Infusioon kestab vähemalt 15 minutit.

Kui te olete hiljuti murdnud oma reieluu proksimaalse osa, on soovitatav manustada Aclastat kaks või enam nädalat peale reieluu proksimaalse osa operatsiooni.

Oluline on kasutada kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate (näiteks tablette) vastavalt arsti soovitudele.

Osteoporoosi puhul kestab Aclasta toime üks aasta. Teie arst ütleb teile, millal järgmise annuse saamiseks uuesti tema juurde pöörduda.

Pageti luutõbi

Pageti luutõve raviks võib Aclastat välja kirjutada vaid arst, kellel on Pageti luutõve ravi kogemused.

Tavaline annus on 5 mg, mille manustab arst või õde teile esialgse infusioonina veeni. Infusioon kestab vähemalt 15 minutit. Aclasta võib toimida kauem kui üks aasta. Teie arst ütleb Teile, kui uuesti ravi vajate.

Arst soovib teil kasutada kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate (näiteks tablette) vähemalt esimese kümne päeva jooksul pärast Aclasta manustamist. Nende soovitude järgimine on oluline, et kaltsiumi sisaldus veres ei langeks liiga madalale infusioonile järgneva aja jooksul. Arst selgitab teile hüpokaltseemia tekkimisel esinevaid sümptomeid.

Aclasta koos toidu ja joogiga

Tarbige kindlasti piisavalt vedelikku (vähemalt üks või kaks klaasitäit) enne ravi Aclastaga, nii nagu arst on seda soovitanud. See aitab vältida dehüdratsiooni. Te võite süüa normaalselt sel päeval, kui saate ravi Aclastaga. See on eriti oluline diureetikume („vee väljaajamise rohtusid”) võtvatel patsientidel ja eakatel patsientidel (vanus 65 aastat ja rohkem).

Kui te unustate Aclastat kasutada

Võtke ühendust oma arsti või haiglaga nii kiiresti kui võimalik ning leppige kokku uus vastuvõtu aeg.

Enne ravi lõpetamist Aclastaga

Kui te kaalute ravi lõpetamist Aclastaga, siis palun minge oma järgmisele vastuvõtule ja arutage seda arstiga. Arst annab teile nõu ning otsustab, kui kaua te peaksite saama ravi Aclastaga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed on väga sagedased pärast esimest infusiooni (esineb rohkem kui 30% patsientidest), kuid järgnevate infusioonidega muutuvad vähem sagedaseks. Enamik kõrvaltoimeid nagu palavik ja külmavärinad, valu lihastes ja liigestes ja peavalu tekivad esimese kolme päeva jooksul peale Aclasta manustamist. Sümptomid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja taanduvad kolme päeva jooksul. Teie arst võib kõrvaltoimete vähendamiseks soovitada nõrka valuvaigistit näiteks ibuprofeeni või paratsetamooli. Kõrvaltoimete tõenäosus väheneb järgnevate Aclasta annustega.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Sagedased (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

Südame rütmihäireid (kodade virvendust) on täheldatud patsientidel, kes saavad Aclastat postmenopausaalse osteoporoosi raviks. Praegu ei ole selge, kas Aclasta põhjustab neid südame rütmihäireid, ent kui teil tekivad sellised sümptomid pärast Aclasta manustamist, peate sellest teatama oma arstile.

Aeg-ajalt esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

Silmade turse, punetus, valu, sügelus või valgustundlikkus.

Väga harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st)

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.

Teadmata esinemissagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Suu ja/või lõualuu valu, turse või halvasti paranevad haavandid suuõõnes või lõuaosas, eritise teke, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba logisemine; need võivad olla luukahjustuse (osteonekroos) nähud lõualuus. Teavitage oma raviarsti ja hambaarsti kohe, kui märkate Aclastaga ravi ajal või pärast ravi lõpetamist selliseid nähtusid.

Esineda võib neerukahjustus (nt vähenenud uriinieritus). Teie arst peab enne iga Aclasta annuse manustamist tegema neerufunktsiooni kontrollimiseks vereanalüüsi. Oluline on juua vähemalt 2 klaasi vedelikku (näiteks vett) paari tunni jooksul enne Aclasta manustamist, nii nagu on tervishoiutöötaja teid juhendanud.

Kui teil tekib ükskõik milline nendest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile.

Aclasta võib põhjustada ka teisi kõrvaltoimeid

Väga sagedased (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Palavik

Sagedased (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

Peavalu, pearinglus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, lihasvalu, valu luudes ja/või liigestes, valu seljas, kätes või jalgades, gripitaolised sümptomid (nt väsimus, külmavärinad, liiges- ja lihasvalu), külmavärinad, väsimus ja huvipuudus, nõrkus, valu, halb enesetunne, turse ja/või valu infusioonikohas.

Pageti tõvega patsientidel on teatatud madalast vere kaltsiumisisaldusest tingitud sümptomitest nagu lihasspasmid, tuimus või kihelustunne, mis esinevad eriti suu ümbruses.

Aeg-ajalt esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

Gripp, ülemiste hingamisteede infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus, isutus, unetus, unisus, mis võib hõlmata tähelepanuvõime languse, surisemistunne või tuimus, väga tugev väsimus, värisemine, möödunud teadvuskadu, silmainfektsioon või ärritus või põletik koos valu ja punetusega, pöörlemistunne, vererõhu tõus, õhetus, kõha, õhupuudus, maoärritus, kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, kõrvetised, nahalööve, liighigistamine, sügelus, naha punetus, kaelavalu, jäikus lihastes, luudes ja/või liigestes, liigete turse, lihasspasmid, õlavalu, valu rindkerelihastes ja rinnakorvis, liigesepõletik, lihasnõrkus, kõrvalekalded neerufunktsiooni testides, ebanormaalselt sage urineerimine, käte, pahklude või labajalgade turse, janu, hambavalu, maitsetundlikkuse häired.

Harva esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

Harva võib esineda reieluu ebaharilik murd, eriti pikaajalist osteoporoosi ravi saavatel patsientidel. Võtke ühendust oma arstiga, kui tunnete valu, nõrkust või ebamugavustunnet reies, puusas või kubemes, kuna see võib olla võimaliku reieluumurru varajane tunnus. Madal fosfaadisisaldus veres.

Teadmata esinemissagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Tõsised allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud pearinglus ja hingamisraskus, peamiselt näo ja kõri turse, vererõhu langus, veetustumine ravimi manustamisele järgnenud sümptomite nagu palavik, oksendamine ja kõhulahtisus tagajärjel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aclastat säilitada

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde teab, kuidas Aclastat õigesti säilitada.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või pudelil pärast „EXP“.
- Avamata pudel: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Pärast pudeli avamist: Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C. Laske külmikus hoitud lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aclasta sisaldab

- Toimeaine on zoledroonhape. Üks pudel 100 ml lahusega sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
Üks milliliiter lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on mannitool, naatriumsitraat ja süstevesi.

Kuidas Aclasta välja näeb ja pakendi sisu

Aclasta on selge ja värvitu lahus. Aclasta on 100 ml plastpudelis manustamisvalmis infusioonilahusena. Aclasta on saadaval nii üksikpakendites, mis sisaldavad ühe pudeli kui hulgi pakendis, milles on viiene pakend, igas neis üks pudel. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

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

Ελλάδα

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

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

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

România

Sandoz S.R.L.
Tel: +40 21 40751 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

TEAVE TERVISHOIUTÖÖTAJALE

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele (vt lõik 3):

Kuidas Aclastat ette valmistada ja manustada

- Aclasta 5 mg kasutamisel valmis infusioonilahus.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Kasutada tohib ainult selget, osistevaba ja värvusetut lahust. Aclastat ei tohi segada või manustada intravenoosselt mistahes teise ravimiga ning seda tuleb manustada püsiva infusioonikiirusega eraldi ventileeritava infusioonisüsteemi kaudu. Infusiooni aeg peab olema vähemalt 15 minutit. Aclasta ei tohi sattuda kontakti kaltsiumit sisaldava lahusega. Kui lahust säilitatakse külmikus, laske lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri. Infusiooni ettevalmistamisel on vaja järgida aseptika nõudeid. Infusioon tuleb manustada vastavalt tavapärastele meditsiinipraktika nõuetele.

Kuidas Aclastat säilitada

- Hoike seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või pudelil pärast „EXP“.
- Avamata pudel: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Pärast pudeli avamist: Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C. Laske külmikus hoitud lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.