

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 100 ml tirpalo buteliuke yra 5 mg zoledrono rūgšties (*acidum zoledronicum*) (monohidrato pavidalu).

Kiekviename tirpalo mililitre yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas

Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Osteoporozės gydymas

- moterims po menopauzės
- suaugusiems vyrams

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

Su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusios osteoporozės gydymas

- moterims po menopauzės
  - suaugusiems vyrams
- kai padidėjusi kaulų lūžių rizika.

Suaugusiųjų kaulų Paget'o ligai gydyti.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Paciento hidratacija prieš Aclasta vartojimą turi būti pakankama. Tai ypač svarbu senyviems pacientams ( $\geq 65$  metų) ir diuretikais gydomiems asmenims.

Gydantis Aclasta rekomenduojama vartoti pakankamą kalcio ir vitamino D dozę.

#### Osteoporozė

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

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

Pacientus, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklelio lūžis, Aclasta rekomenduojama pradėti gydyti praėjus ne mažiau kaip dviem savaitėms po šlaunikaulio kaklelio lūžio atstatymo (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklelio lūžis, prieš pirmąją Aclasta infuziją rekomenduojama skirti gerti arba injekuoti į raumenis įsotinamąją 50 000 - 125 000 TV vitamino D dozę.

#### Pedžeto (Paget) liga

Pedžeto (Paget) ligai gydyti Aclasta skirti gali tik gydytojas, turintis kaulų Pedžeto (Paget) ligos gydymo patirties. Rekomenduojama dozė yra viena 5 mg Aclasta infuzija į veną. Būtina užtikrinti, kad Pedžeto (Paget) liga sergantys pacientai papildomai gautų pakankamai kalcio (mažiausiai 500 mg elementinio kalcio du kartus per parą), bent pirmąsias 10 dienų po Aclasta vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Kartotiniam Pedžeto (Paget) ligos gydymui: po pradinio Pedžeto (Paget) ligos gydymo Aclasta kurso pacientams, kuriems gautas atsakas, stebimas ilgas remisijos laikotarpis. Pacientams, kuriems buvo atkryčių, kartotiniam gydymui skiriama papildoma 5 mg Aclasta infuzija į veną praėjus vieneriems metams ar ilgesniam laikotarpiui po pradinio gydymo. Yra nedaug duomenų apie kartotinį kaulų Pedžeto (Paget) ligos gydymą (žr. 5.1 skyrių).

#### Ypatingos pacientų grupės

##### *Pacientai, kurių sutrikusi inkstų funkcija*

Aclasta negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 35 ml/min (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kurių kreatinino klirensas  $\geq$  35 ml/min, dozės koreguoti nereikia.

##### *Pacientai, kurių sutrikusi kepenų funkcija*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

##### *Senyvi asmenys ( $\geq$ 65 metų)*

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

##### *Vaikų populiacija*

Aclasta negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Jaunesniems kaip 5 metų vaikams duomenų nėra. Turimi duomenys vaikams nuo 5 iki 17 metų pateikiami 5.1 skyriuje.

#### Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Aclasta skiriama per infuzinę sistemą lėtai vienodu greičiu. Infuzijos laikas turi būti ne trumpesnis kaip 15 min. Informacija apie Aclasta infuziją pateikta 6.6 skyriuje.

Pacientai, gydomi Aclasta turėtų gauti pakuotės lapelį ir paciento priminimo kortelę.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kokiems bisfosfonatams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientams, kuriems yra hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus inkstų nepakankamumas, kai kreatinino klirensas yra < 35 ml/min. (žr. 4.4 skyrių).
- Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Inkstų funkcija

Aclasta negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas yra < 35 ml/min), nes šiems pacientams gali padidėti inkstų nepakankamumo rizika.

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

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

- Prieš skiriant kiekvieną Aclasta dozę, reikia apskaičiuoti kreatinino klirensą naudojant Cockcroft-Gault formulę pagal tuo metu esantį kūno svorį.
- Laikinas kreatinino padaugėjimas kraujo serume gali būti didesnis tiems pacientams, kuriems jau yra sutrikusi inkstų funkcijos.
- Rizikos veiksnių turintiems pacientams reikėtų sekti kreatinino koncentraciją kraujo serume.
- Aclasta reikia skirti atsargiai, kai kartu vartojama kitokių vaistinių preparatų galinčių paveikti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientų, ypač senyvo amžiaus ir vartojančių diuretikų, hidratacija prieš Aclasta vartojimą turi būti pakankama.
- Vienkartinė Aclasta dozė neturi viršyti 5 mg, o infuzijos trukmė turi būti bent 15 minučių (žr. 4.2 skyrių).

### Hipokalcemija

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

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

Gydantis Aclasta, rekomenduojama vartoti pakankamą kalcio ir vitamino D dozę. Be to, būtina užtikrinti, kad Pedžeto (*Paget*) liga sergantys pacientai papildomai gautų pakankamai kalcio (mažiausiai 500 mg elementinio kalcio du kartus per parą), mažiausiai 10 dienų po Aclasta vartojimo (žr. 4.2 skyrių).

Pacientus būtina supažindinti su hipokalcemijos požymiais ir tinkamai kliniškai stebėti rizikos laikotarpiu. Pedžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams prieš Aclasta infuziją rekomenduojama nustatyti kalcio koncentraciją serume.

Retai bisfosfonatų, tame tarpe zoledrono rūgštį, vartojantiems pacientams pasireiškė stiprus ir retkarčiais negalią sukeliantis kaulų, sąnarių ir (arba) raumenų skausmas (žr. 4.8 skyrių).

### Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Vaistinių preparatų pateikus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusius ŽON atvejus pacientams, vartojusiems Aclasta (zoledrono rūgštis) osteoporozės gydymui (žr. 4.8 skyrių).

Tolesnis gydymas ar naujo gydymo kurso pradžia turėtų būti atidėta pacientams, kuriems yra neužgijusių minkštųjų burnos audinių. Pacientams, kuriems būdingi lydintys rizikos veiksniai, prieš skiriant Aclasta, rekomenduojama atlikti dantų būklės ištyrimą ir profilaktinį gydymą bei remtis individualiu naudos ir rizikos santykio vertinimu.

Siekiant įvertinti paciento riziką susirgti ŽON, turi būti atsižvelgiama į šiuos kriterijus:

- Vaistinio preparato stiprumą, kuris slopina kaulų rezorbciją (didesnė rizika didesnio stiprumo junginių), vartojimo būdą (didesnė rizika vartojant parenteraliai) ir kaulų rezorbcijos terapijos kumuliacinę dozę.
- Vėžį, lydinčias patologines būkles (pvz. anemiją, krešumą, infekciją), rūkymą.
- Kartu vartojamus kortikosteroidus, chemoterapiją, angiogenezės inhibitorius, galvos ir kaklo radioterapiją.
- Prastą burnos higieną, periodonto ligas, blogai parinktus protezus, dantų ligos istoriją, invazines dantų procedūras, pvz. dantų traukimą.

Visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, atlikti reguliarių dantų patikrinimą, ir iš karto pranešti apie bet kokius burnos ertmės simptomus, tokius kaip dantų slankumą, skausmą ar patinimą, opų negijimą arba išskyras, gydymo zoledrono rūgštimi metu. Gydymo metu, invazinės dantų gydymo procedūros turėtų būti atliekamos atsargiai ir vengiant tiesioginio kontakto su zoledrono rūgštimi.

Gydymo planas pacientams, kuriems atsiranda ŽON turėtų būti sudaromas glaudžiai bendradarbiaujant tarp gydytojo ir odontologo ar burnos chirurgo, kurie turi patirties su ŽON. Jeigu įmanoma, turi būti apsvaistytas laikinas gydymo zoledrono rūgštimi nutraukimas, kol atsistato būklė ir sumažėja rizikos veiksniai.

#### Išorinio ausies kanalo osteonekrozė

Vartojant bisfosfonatus, tarp pacientų nustatyta išorinio ausies kanalo osteonekrozės atveju, kurie daugiausia siejami su ilgalaikiu gydymu. Tarp galimų išorinio ausies kanalo osteonekrozės rizikos veiksnių – steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) lokalūs rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybę reikėtų turėti omenyje gydant tuos bisfosfonatų vartojančius pacientus, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant simptomus, kuriuos sukelia lėtinės ausų infekcijos.

#### Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

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

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

#### Ūminės fazės reakcijos

Per pirmąsias tris dienas po Aclasta dozės pavartojimo pastebėtos ūminės fazės reakcijos (FR) arba simptomai po dozės pavartojimo, kurie gali būti karščiavimas, mialgija, į gripą panašūs simptomai, artralgija ir galvos skausmas.

Ūminės fazės reakcijos kartais gali būti sunkios arba užsitęsti ilgiau. Pasireiškiančių simptomų dažnį galima sumažinti iš karto po Aclasta pavartojimo paskyrus paracetamolį ar ibuprofeną.

Taip pat patartina atidėti gydymą, jei paciento būklė yra kliniškai nestabili, o ūminės fazės reakcijos gali būti problemiškos (žr. 4.8 skyrių).

### Bendrieji įspėjimai

Onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams skiriama kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zoledrono rūgšties. Pacientai, kuriems skiriama Aclasta, negali būti gydomi tokiais vaistiniais preparatais arba kartu su kitais bisfosfonatais, kadangi šių preparatų poveikis jų skiriant kartu nežinomas.

100 ml Aclasta buteliuke yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

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

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

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

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingo amžiaus moterys

Aclasta nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims.

#### Nėštumas

Aclasta negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikiamų duomenų apie zoledrono rūgšties vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį zoledrono rūgšties poveikį reprodukcijai, įskaitant sklaidos defektus (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

#### Žindymas

Aclasta negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Nežinoma, ar zoledrono rūgštis išsiskiria į motinos pieną.

#### Vaisingumas

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

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepageidaujamos reakcijos, pvz., galvos svaigimas, gali pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Iš viso nepageidaujamų reakcijų po Aclasta infuzijos pasireiškė 44,7%, 16,7% ir 10,2% pacientų atitinkamai po pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijų. Po pirmosios infuzijos pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo: karščiavimas (17,1%), mialgija (7,8%), į gripą panašūs simptomai (6,7%), artralgija (4,8%) ir galvos skausmas (5,1%), žr. žemiau „ūminės fazės reakcijos“.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

##### 1 lentelė

<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	<i>Nedažnas</i>	Gripas, nazofaringitas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	<i>Nedažnas</i>	Anemija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	<i>Dažnis nežinomas**</i>	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant retus bronchų spazmo, dilgėlinės ir angioedemos bei labai retus anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejus
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	<i>Dažnas</i>	Hipokalcemija*
	<i>Nedažnas</i>	Sumažėjęs apetitas
	<i>Retas</i>	Hipofosfatemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>	<i>Nedažnas</i>	Nemiga
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	<i>Dažnas</i> <i>Nedažnas</i>	Galvos skausmas ir svaigimas Letargija, parestezija, patologinis mieguistumas, tremoras, sinkopė, sutrikęs skonio pojūtis
<i>Akių sutrikimai</i>	<i>Dažnas</i>	Akių hiperemija
	<i>Nedažnas</i>	Konjunktyvitas, akies skausmas
	<i>Retas</i>	Uveitas, episkleritas, iritas
	<i>Dažnis nežinomas**</i>	Odenos ir visų akies audinių uždegimas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	<i>Nedažnas</i>	Svaigulys
<i>Širdies sutrikimai</i>	<i>Dažnas</i>	Prieširdžių virpėjimas
	<i>Nedažnas</i>	Širdies plakimas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	<i>Nedažnas</i>	Hipertenzija, veido ir kaklo raudonis
	<i>Dažnis nežinomas**</i>	Hipotenzija (rizikos veiksnių turintiems pacientams)
	<i>Nedažnas</i>	Kosulys, dusulys

<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	<i>Dažnas</i> <i>Nedažnas</i>	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas Dispepsija, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo skausmas, gastroezofaginio reflukso liga, vidurių užkietėjimas, sausumas burnoje, ezofagitas, dantų skausmas, gastritas <sup>#</sup>
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	<i>Nedažnas</i>	Bėrimas, per didelis prakaitavimas, niežulys, eritema
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	<i>Dažnas</i> <i>Nedažnas</i>  <i>Retas</i>  <i>Labai retas</i>  <i>Dažnis nežinomas**</i>	Mialgija, artralgija, kaulų skausmas nugaros skausmas, galūnių skausmas Kaklo skausmas, skeleto raumenų sąstingis, patinė sąnariai, raumenų spazmai, krūtinės ląstos skeleto raumenų skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, sustingę sąnariai, artritas, raumenų silpnumas Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai† (nepageidaujama reakcija į bisfosfonatų klasės preparatus) Išorinio ausies kanalo osteonekrozė (bisfosfonatų grupės vaistiniams preparatams būdinga nepageidaujama reakcija) Žandikaulio osteonekrozė (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį „Grupei būdingi poveikiai“)
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	<i>Nedažnas</i>  <i>Dažnis nežinomas**</i>	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, poliakiurija, proteinurija Inkstų veiklos sutrikimas. Gauta retų pranešimų apie inkstų nepakankamumo, kuriam gydyti reikėjo skirti dializų procedūras arba kuris pasibaigė mirtimi, atvejus, ypač ligoniams, kuriems jau buvo inkstų disfunkcija arba kitokių rizikos veiksnių, įskaitant senyvą amžių, kartu vartojamus nefrotoksinius vaistinius preparatus ar diuretikus, arba po pavartojimo atsiradusią dehidraciją (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį „Grupei būdingi poveikiai“)
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	<i>Labai dažnas</i>  <i>Dažnas</i>  <i>Nedažnas</i>  <i>Dažnis nežinomas**</i>	Karščiavimas  Į gripą panašūs simptomai, šaltkrėtis, nuovargis, astenija, skausmas, negalavimas, infuzijos vietos reakcijos Periferinė edema, troškulys, ūminės fazės reakcijos, nekardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmas Antrinė dehidracija, kuri pasireiškia dėl ūminės fazės reakcijų (po vaistinio preparato pavartojimo atsiradusių simptomų, pvz., karščiavimo, vėmimo ir viduriavimo)



<i>Tyrimai</i>	<i>Dažnas</i>	Padidėjusi C reaktyvaus baltymo koncentracija
	<i>Nedažnas</i>	Sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje

- # Pastebėta pacientams, kartu vartojantiems gliukokortikoidų.  
 \* Dažni tik Pedžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams.  
 \*\* Paremti pranešimais, gautais vaistiniam preparatui patekus į rinką. Įvertinus turimus duomenis, dažnio nustatyti negalima.  
 † Nustatyti vaistinį preparatą vartojant po rinkodaros teisės suteikimo.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Prieširdžių virpėjimas*

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

##### *Grupei būdingi poveikiai*

###### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

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

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

###### *Hipokalcemija*

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

Pedžeto (*Paget*) liga sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, simptominė hipokalcemija stebėta maždaug 1% pacientų, visais atvejais jie pasveiko.

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

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

#### *Vietinės reakcijos*

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

#### *Žandikaulio osteonekrozė*

Buvo aprašyta osteonekrozės (žandikaulio) atvejų, daugiausia vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems vaistiniaisiais preparatais, kurie slopina kaulų rezorbciją, tame tarpe zoledrono rūgštimi (žr. 4.4 skyrių). Didelės apimties klinikinio tyrimo su 7 736 pacientais metu žandikaulio osteonekrozė pasireiškė vienam Aclasta gydytam pacientui ir vienam placebą vartojusiam pacientui. Vaistinių preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusius ŽON atvejus pacientams, vartojusiems Aclasta.

#### *Ūminės fazės reakcijos*

Bendras gautų ūminės fazės reakcijų ar simptomų (įskaitant sunkius atvejus) procentas pacientams po Aclasta dozės pavartojimo (dažnis, gautas iš osteoporozės tyrimų po menopauzės): karščiavimas (18,1%), mialgija (9,4%), į gripą panašūs simptomai (7,8%), artralgija (6,8%) ir galvos skausmas (6,5%), kurių dauguma pasireiškė per pirmąsias 3 dienas po Aclasta vartojimo. Dauguma šių simptomų buvo lengvi ar vidutinio sunkumo ir išnyko per 3 dienas nuo pasireiškimo pradžios. Šių reakcijų pasireiškimo dažnis mažėjo skiriant kitas kasmetines Aclasta dozes. Mažesnės apimties klinikinio tyrimo, kurio metu buvo taikoma nepageidaujamų reakcijų profilaktika, šių reakcijų po Aclasta infuzijos pasireiškė mažesnei daliai pacientų (19,5%, 10,4% ir 10,7% atitinkamai po pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijų) (žr. 4.4 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas [naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

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

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

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

#### Veikimo mechanizmas

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

## Farmakodinaminis poveikis

Selektyvus bisfosfonatų poveikis kaulams paremtas dideliu jų afinitetu mineralizuotam kaului.

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

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

## Klinikinis veiksmingumas gydant osteoporozę po menopauzės (PFT)

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

### Poveikis morfometriniams stuburo slankstelių lūžiams

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

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

Baigtis	Aclasta (%)	Placebo (%)	Absolūtus lūžių dažnio sumažėjimas % (CI)	Santykinis lūžių dažnio sumažėjimas % (CI)
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-1 metai)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-2 metai)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-3 metai)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p <0,0001				

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

### Poveikis šlaunikaulio lūžiams

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

### Poveikis visiems kliniškai reikšmingiems lūžiams

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

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

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

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

### Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

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

### Kaulų histologija

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

### Kaulų apykaitos žymenys

Tyrimo metu periodiškai nuo 517 iki 1 246 pacienčių buvo tiriami kaulams specifinės šarminės fosfatazės (KSSF), serumo I tipo kolageno N-terminalinio propeptido (PINP) ir serumo beta-C-telo-peptidų (b-CTX) rodikliai. Gydant 5 mg Aclasta doze kasmet, reikšmingai sumažėjo kaulams specifinės šarminės fosfatazės (KSSF) kiekis: po 12 mėnesių jos kiekis lyginant su pradiniu sumažėjo 30% ir išliko 28% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. (PINP) kiekis po 12 mėnesių lyginant su pradiniu reikšmingai sumažėjo 61% ir išliko 52% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. (b-CTX) kiekis po 12 mėnesių lyginant su pradiniu reikšmingai sumažėjo 61% ir išliko 55% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. Viso tyrimo metu tiriant kiekvienų metų pabaigoje, kaulų apykaitos žymenys buvo rodiklių iki menopauzės ribose. Kartotinės dozės kaulų apykaitos žymenų stipriau nemažino.

### Poveikis ūgiui

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

### Negalios dienos

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

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

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

Poveikis visiems kliniškai nustatomiems lūžiams

Kliniškai nustatomų lūžių dažnis pateiktas 4-ojoje lentelėje.

**4 lentelė Kliniškai nustatomų lūžių dažnio gydomų pacientų grupėse palyginimas**

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

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

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

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

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

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

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

### Klinikinis veiksmingumas vyrams

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

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

### Klinikinis veiksmingumas gydant su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusią osteoporozę

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

### Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

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

### Klinikinis veiksmingumas gydant kaulų Pedžeto (Paget) ligą

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

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

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

Pacientai, kuriems gydomasis poveikis buvo gautas pagrindinio 6 mėnesių tyrimo pabaigoje, galėjo dalyvauti tolesniame stebėjimo tyrime. 153 Aclasta gydyti ir 115 risedronatu gydyti pacientai dalyvavo pratęstame stebėjimo tyrime. Po vidutinio 3,8 metų trukmės stebėjimo laikotarpio po vaistinio preparato vartojimo nustatyta, kad pacientų, kurie baigė dalyvavimą tęstiniame stebėjimo tyrime dėl kartotinio gydymo poreikio (klinikiniu sprendimu), buvo daugiau vartojusiųjų risedronato grupėje (48 pacientai arba 41,7%), lyginant su vartojusiais zoledrono rūgštis (11 pacientų arba 7,2%). Vidutinė tęstinio stebėjimo laikotarpio trukmė nuo pradinės dozės vartojimo iki jo pabaigos dėl kartotinio Pedžeto (*Paget*) ligos gydymo poreikio buvo ilgesnė zoledrono rūgštis vartojusiųjų grupėje (7,7 metų) nei vartojusiesiems risedronato (5,1 metų).

Šešioms pacientams, kuriems po 6 mėnesių nuo gydymo Aclasta buvo pasiektas gydomasis atsakas ir kuriems vėliau tęstinio stebėjimo laikotarpio metu pasireiškė ligos recidyvas, buvo skirtas kartotinis gydymas Aclasta po vidutinio 6,5 metų trukmės (nuo pradinio gydymo) laikotarpio. Penkiems iš šių 6 pacientų šarminės fosfatazės koncentracija serume po 6 mėnesių buvo normalių reikšmių ribose (remiantis paskutiniojo atlikto stebėjimo vizito duomenimis, angl. *Last Observation Carried Forward – LOCF*).

Po 6 mėnesių gydymo trukmės 5 mg zoledrono rūgštis doze septyniems Pedžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams tirta kaulo histologija. Kaulų biopsijos rezultatai parodė normalios kokybės kaulą be sutrikusio kaulų remodeliavimo ir mineralizacijos defektų požymių. Šie rezultatai atitiko sunormalėjusios kaulų apykaitos biocheminius žymenis.

#### Vaikų populiacija

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas 5-17 metų vaikams, kurie vartojo kortikosteroidų ir kuriems nustatytas sumažėjęs kaulų mineralų tankis (stuburo juosmeninės dalies KMT Z-balas  $-0,5$  ar mažesnis) bei pasireiškė nedidelės traumos ar kaulų trapumo sukeltas lūžis. Šį tyrimą sudarė atsitiktinės atrankos būdu įtrauktų pacientų populiacija (angl. *intention-to-treat*, ITT populiacija), įskaitant pacientus, sergančius keliomis reumatinė ligų tipų rūšimis, uždegimine žarnyno liga arba Diušeno (*Duchenne*) raumenų distrofija. Į tyrimą buvo numatyta įtraukti 92 pacientus, tačiau tik 34 įtrauktiems pacientams, atsitiktinės atrankos būdu vienerius metus buvo skiriamos po 0,05 mg/kg kūno svorio (daugiausia 5 mg) dozės zoledrono rūgštis infuzijos į veną arba placebo du kartus per metus. Visiems pacientams turėjo būti skiriamas bazinis gydymas vitaminu D ir kalciumu.

Pavartojus zoledrono rūgštis infuzijų būdu stuburo juosmeninės dalies KMT Z-balo įvertinimo mažiausių kvadratų (MK) vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio padidėjo 0,41, lyginant su placebo grupe (95% PI: 0,02; 0,81; atitinkamai šiose grupėse buvo 18 ir 16 pacientų). Po 6 gydymo mėnesių poveikio stuburo juosmeninės dalies KMT Z-balo įvertinimui nebuvo nustatyta. Iki 12-ojo mėnesio zoledrono rūgštis vartojančiųjų grupėje (lyginant su placebo vartojančiųjų grupe) pastebėtas statistiškai reikšmingas ( $p < 0,005$ ) trijų kaulų apykaitos žymenų rodiklių (PINP, BSAP, NTX) sumažėjimas. Zoledrono rūgštis vartojančiųjų pacientų grupėje (lyginant su placebo vartojančiųjų grupe) iki 6 ar 12 mėnesio statistiškai reikšmingų viso kūno kaulų mineralų kiekio skirtumų nepastebėta. Neturima aiškių duomenų, kurie rodytų ryšį tarp KMT pokyčių ir lūžių prevencijos vaikams kaulų brendimo laikotarpiu.

Zoledrono rūgštis vartojančiųjų grupėje nepastebėta naujų slankstelių lūžių atvejų, lyginant su dviem naujais lūžių atvejais placebo grupėje.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos po zoledrono rūgštis infuzijos buvo artralgija (28%), karščiavimas (22%), vėmimas (22%), galvos skausmas (22%), pykinimas (17%), mialgija (17%), skausmas (17%), viduriavimas (11%) ir hipokalcemija (11%).

Daugiau pranešimų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius gauta zoledrono rūgšties vartojusiųjų grupėje (5 [27,8%] pacientams) nei placebo grupėje (1 [6,3%] pacientui).

Anksčiau minėto pagrindinio 12 mėnesių atvirojo tyrimo pratęsimo metu, kliniškai reikšmingų lūžių nepastebėta. Tačiau 2 pacientams, po vieną kiekvienoje iš pagrindinių tiriamųjų grupių (zoledrono rūgšties vartojančiųjų grupėje: 1/9, 11,1% ir placebo vartojančiųjų grupėje 1/14, 7,1%), buvo nustatyti nauji morfometriniai slankstelių lūžiai. Naujų saugos duomenų nepateikta.

Remiantis šių tyrimų rezultatais negalima nustatyti ilgalaikių šios populiacijos saugumo duomenų.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Aclasta tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant kaulų Pedžeto (*Paget*) ligą, osteoporozę moterims po menopauzės, kurioms padidėjusi kaulų lūžių rizika, ir osteoporozę vyrams, kuriems padidėjusi kaulų lūžių rizika, bei apsaugant nuo kliniškai reikšmingų lūžių vyrams ir moterims, kuriems įvykęs šlaunikaulio kaklelio lūžis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

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

### Pasiskirstymas

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

### Eliminacija

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

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

### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

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



## Specialios žmonių grupės (žr. 4.2 skyrių)

### *Inkstų nepakankamumas*

64 tirtų pacientų zoledrono rūgšties inkstų klirensas koreliavo su kreatinino klirensu, inkstų klirensas atitiko  $75 \pm 33\%$  kreatinino klirenso, kurio vidurkis buvo  $84 \pm 29$  ml/min (ribos – 22–143 ml/min). Pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas,  $AUC_{(0-24\text{ h})}$  padidėjo nedaug, maždaug 30–40%, lyginant su pacientų, kurių inkstų funkcija normali, taip pat nestebėta vaistinio preparato kumuliacijos po kartotinių dozių, nesvarbu, kokia buvo inkstų funkcija. Tai rodo, kad zoledrono rūgšties dozės koreguoti nereikia, kai yra nesunkus ( $Cl_{cr} = 50$ – $80$  ml/min) ir vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas ne mažesnis kaip 35 ml/min) inkstų funkcijos nepakankamumas. Aclasta negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas yra  $< 35$  ml/min), nes šiems pacientams gali padidėti inkstų nepakankamumo rizika.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Ūminis toksiškumas

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

### Poūmis ir lėtinis toksiškumas

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

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

### Reprodukcinis toksiškumas

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

### Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Manitolis  
Natrio citratas  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

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

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Neatidaryto buteliuko: 3 metai

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

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

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.  
Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

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

Aclasta išleidžiamas pakuotėmis po vieną buteliuką, vienetinėmis arba grupinėmis pakuotėmis, sudarytomis iš penkių pakuočių, kurių kiekvienoje yra vienas buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Vienkartiniam vartojimui.  
Vartoti galima tik skaidrų, be nuosėdų ir nepakeitusį spalvos tirpalą.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2005 m. balandžio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2015 m. sausis 19 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI  
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM  
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

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

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

RTT turi užtikrinti, kad mokomoji programa, įgyvendinta patvirtintoms indikacijoms, osteoporozės gydymui moterims po menopauzės ir vyrams, kuriems padidėjusi kaulų lūžių rizika, įskaitant pacientus, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklelio lūžis ir su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusios osteoporozės gydymui moterims po menopauzės ir vyrams, kuriems atsinaujino padidėjusi kaulų lūžių rizika. Mokomąją programą sudaro:

- gydytojų mokomoji medžiaga,
- informacija pacientui.

Gydytojų mokomąją medžiagą turi sudaryti šie svarbiausi elementai:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Priminimo kortelė su tokia informacija:
  - Būtinybė apskaičiuoti kreatinino klirensą naudojant Cockcroft-Gault formulę pagal tuo metu esantį kūno svorį, kiekvieną kartą prieš pradėdant skirti Aclasta
  - Negalima skirti pacientams, kurių kreatinino klirensas  $< 35$  ml/min
  - Kontraindikacija vartoti nėščiosioms ir žindyvėms dėl galimo teratogeninio poveikio
  - Būtinybė užtikrinti tinkamą paciento hidraciją, ypač senyviems pacientams ir vartojantiems diuretikų
  - Būtinybė Aclasta infuzuoti lėtai per ne mažesnę kaip 15 minučių laikotarpį
  - Dozavimas vieną kartą per metus
  - Kartu su Aclasta rekomenduojama vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D
  - Būtinybė pakankamai fiziškai judėti, nerūkyti ir sveikai maitintis
- Informacija pacientui

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

- Kontraindikacija vartoti pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu
- Kontraindikacija vartoti nėščiosioms ir žindyvėms
- Būtinybė papildomai vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D, pakankamai fiziškai judėti, nerūkyti ir sveikai maitintis
- Svarbiausi sunkių nepageidaujamų reakcijų požymiai ir simptomai
- Kada kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą

Be to, paciento informavimo rinkinyje taip pat turi būti:

- Pakuotės lapelis
- Paciento priminimo kortelė apie žandikaulio osteonekrozę

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU) VIENETINEI PAKUOTEI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas  
*acidum zoledronicum*

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

Kiekviename 100 ml buteliuke yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Infuzinis tirpalas

Vienas 100 ml buteliukas

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/05/308/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas  
*acidum zoledronicum*

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

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

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Infuzinis tirpalas

100 ml

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/05/308/001

vienetinė pakuotė

EU/1/05/308/002

grupinė pakuotė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ TARPINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO LANGELIO)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas  
*acidum zoledronicum*

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

Kiekviename 100 ml buteliuke yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Infuzinis tirpalas

Vienas 100 ml buteliukas  
Grupinės pakuotės dalis. Neparduodama atskirai.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

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

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/05/308/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS KARTONO DĖŽUTĖS GRUPINEI PAKUOTEI  
(ĮSKAITANT MĒLYNAJĮ LANGELĮ)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas  
*acidum zoledronicum*

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

Kiekviename 100 ml buteliuke yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Infuzinis tirpalas

Grupinė pakuotė: 5 buteliukai, kurių kiekviename yra 100 ml.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

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

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/05/308/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas zoledrono rūgštis (*acidum zoledronicum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Zr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

#### 1. Kas yra Aclasta ir kam jis vartojamas

Aclasta sudėtyje yra veikliosios medžiagos zoledrono rūgštis. Jis priklauso vaistų, vadinamų bisfosfonatais ir vartojamų moterų po menopauzės ir suaugusių vyrų osteoporozei ar uždegimo gydymo kortikosteroidais sukeltai osteoporozei ir suaugusiųjų kaulų Pedžeto (*Paget*) ligai gydyti, grupei.

#### Osteoporozė

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

#### Kaulų *Paget* liga

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

## 2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Aclasta

Prieš Aclasta vartojimą laikykitės visų gydytojo, vaistininko arba slaugytojo nurodymų.

### **Jums negalima skirti Aclasta:**

- jeigu yra alergija zoledrono rūgščiai, kitiems bisfosfonatams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra hipokalcemija (t.y. per maža kalcio koncentracija kraujyje);
- jeigu yra sunkių inkstų funkcijos sutrikimų;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Aclasta.

- jeigu vartojate bet kurį kitą vaistą, kurio sudėtyje yra tos pačios veikliosios medžiagos, kaip ir Aclasta sudėtyje (zoledrono rūgštis yra vartojama suaugusiems pacientams, sergantiems kai kuriomis vėžio rūšimis, siekiant apsaugoti nuo kaulų komplikacijų arba siekiant sumažinti kalcio kiekį);
- jeigu sergate ar sirgote inkstų liga;
- jeigu negalite kasdien vartoti kalcio papildų;
- jeigu Jums chirurgiškai pašalintos kelios ar visos prieskydinės liaukos kakle;
- jeigu Jums pašalinta žarnų dalis.

Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie šalutinį poveikį, vadinamą žandikaulio osteonekroze (ŽON) (žandikaulio kaulų pažeidimai), pacientams, vartojantiems Aclasta (zoledrono rūgštį) osteoporozės gydymui. ŽON taip pat gali atsirasti ir po gydymo.

Svarbu sustabdyti ar išvengti ŽON vystymosi, nes tai yra skausminga būklė, kuri yra sunkiai gydoma. Siekiant sumažinti žandikaulio osteonekrozės atsiradimo riziką, reikia imtis keletą atsargumo priemonių.

Prieš vartojant Aclasta, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu:

- turite kokių nors burnos ertmės ar dantų problemų, tokių kaip, prasta dantų būklė, dantų ligos ar planuojamas danties traukimas;
- neatliekate profilaktinio dantų patikrinimo arba ilgą laiką netikrinote dantų būklės;
- rūkote (tai gali padidinti dantų problemų riziką);
- anksčiau vartojote bisfosfonatų (vaistų, skirtų gydyti arba apsaugoti nuo kaulų sutrikimų);
- vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (tokių, kaip prednizolono arba deksametazono);
- sergate vėžiu.

Gydytojas gali paprašyti Jūsų pasitikrinti dantis, prieš pradėdamas gydymą Aclasta.

Aclasta gydymo metu, Jūs turite palaikyti gerą burnos ertmės higieną (taip pat reguliariai valytis dantis) ir profilaktiškai juos tikrintis. Jei nešiojate dantų protezus, turėtumėte įsitikinti, kad jie Jums tinkami. Jei Jums atliktas dantų gydymas ar ruošiatės atlikti odontologinę operaciją (pvz. traukti dantis), pasakykite apie tai gydytojui ir pasakykite odontologui, kad vartojate Aclasta. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą jeigu atsirado kokios nors burnos ertmės ar dantų problemos, tokios kaip iškritęs dantis, skausmas ar patinimas, arba opų negijimas ar išskyros, nes tai gali būti žandikaulio nekrozės požymiai.

### **Būklės stebėjimo tyrimai**

Prieš kiekvienos Aclasta dozės skyrimą Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų inkstų veiklą (nustatytų kreatinino koncentraciją kraujyje). Svarbu, kad per kelias valandas prieš Aclasta skyrimą Jūs išgertumėte mažiausiai 2 stiklines skysčių (pavyzdžiui, vandens), kaip nurodys Jūsų gydytojas arba slaugytoju.

### **Vaikams ir paaugliams**

Aclasta nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims.

### **Kiti vaistai ir Aclasta**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

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

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Aclasta vartoti draudžiama.

Prieš vartojant šį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

### **Aclasta sudėtyje yra natrio**

100 ml Aclasta buteliuke yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip skiriamas Aclasta**

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

### **Osteoporozė**

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

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

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

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

### **Pedžeto (*Paget*) liga**

Pedžeto (*Paget*) ligai gydyti Aclasta skirti gali tik gydytojas, turintis kaulų Pedžeto (*Paget*) ligos gydymo patirties.

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

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

### **Aclasta vartojimas su maistu ir gėrimais**

Prieš Aclasta vartojimą ir po jo gerkite pakankamai skysčių (mažiausiai vieną ar dvi stiklines) taip, kaip nurodė gydytojas. Tai apsaugos nuo dehidracijos (skysčių netekimo). Aclasta vartojimo dieną galite valgyti įprastai. Visa tai ypatingai svarbu daryti diuretikų (šlapimą varančių vaistų) vartojantiems pacientams ir senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems).

### **Pamiršus pavartoti Aclasta**

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

### **Prieš nustojant vartoti Aclasta**

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

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

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

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

### **Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs**

#### Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

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

#### Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

Akių patinimas, paraudimas, skausmas ir niežulys arba padidėjęs akių jautrumas šviesai.

#### Labai reti (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10 000)

Pasikalbėkite su savo gydytoju, jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) Jums prasidėjęs ausies uždegimas. Tai gali būtų ausyje esančio kaulo pažeidimo požymiai.

#### Nežinomo dažnio (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Burnos ir/arba žandikaulio skausmas, patinimas arba opų negijimas burnoje ar žandikaulyje, išskyros, žandikaulio tirpimo arba apsunkimo pojūtis, danties iškritimas; tai gali būti žandikaulio kaulinio audinio pažeidimo (osteonekrozės) požymiai. Jeigu Jums pasireikštų tokių simptomų Aclasta gydymo metu ar po jo, nedelsdami apie tai pasakykite gydytojui ir odontologui.

Gali pasireikšti inkstų sutrikimų (pvz., sumažėti šlapimo gamyba ir išsiskyrimas). Prieš paskirdamas kiekvieną Aclasta dozę, gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus ir nustatyti Jūsų inkstų veiklą. Svarbu, kad per kelias valandas prieš Aclasta skyrimą Jūs išgertumėte mažiausiai 2 stiklines skysčių (pavyzdžiui, vandens), kaip nurodys Jūsų gydytojas.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių reiškinių, Jūs turite nedelsiant pranešti gydytojui.

## **Aclasta taip pat gali sukelti kitų šalutinio poveikio reiškinių**

Labai dažni (gali pasireikšti dažniau kaip 1 asmeniui iš 10)

Karščiavimas.

Dažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10)

Galvos skausmas ir svaigimas, negalavimas, vėmimas, viduriavimas, raumenų skausmas, kaulų ir (arba) sąnarių skausmas, nugaros, rankų ar kojų skausmas, į gripą panašūs požymiai (pvz., nuovargis, šaltkrėtis, sąnarių ir raumenų skausmas), šaltkrėtis, nuovargio ir interesų stokos pojūtis, silpnumas, skausmas, negalavimas, infuzijos vietos paraudimas ir (arba) skausmas.

Gauta pranešimų, kad Pedžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams pasireiškia sumažėjusio kalcio kiekio kraujyje požymių, pvz., raumenų spazmai, tirpimo ar dilgčiojimo jausmas, ypač aplink burną.

Nedažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 100)

Gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, apetito nebuvimas, nemiga, mieguistumas, kuriam kartu gali būti būdingas sumažėjęs budrumas ir suvokimas, dilgčiojimo ar tirpimo jausmas, ypatingai stiprus nuovargis, drebėjimas, laikinas sąmonės netekimas, akies infekcija ar dirginimas arba uždegimas su skausmu ir paraudimu, svaigimo pojūtis, padidėjęs kraujospūdis, veido ir kaklo raudonis, kosulys, dusulys, sutrikęs virškinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, sausumas burnoje, rėmuo, odos bėrimas, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys, odos paraudimas, kaklo skausmas, sustingę raumenys, kaulai ir (arba) sąnariai, patinę sąnariai, raumenų spazmai, peties skausmas, krūtinės ląstos ir krūtinės raumenų skausmas, sąnarių uždegimas, raumenų silpnumas, pakitę inkstų tyrimų rezultatai, nenormaliai dažnas šlapinimasis, patinę rankos, čiurnos ar pėdos, troškulys, danties skausmas, sutrikęs skonio pojūtis.

Reti (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 1 000)

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

Nežinomo dažnio (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Sunkios alerginės reakcijos, įskaitant galvos svaigimą ir sunkumą kvėpuoti, patinimą (daugiausia veido ir gerklės), kraujospūdžio sumažėjimą, antrinė dehidracija dėl ūminės fazės reakcijų (po vartojimo atsiradusių simptomų, pvz., karščiavimo, vėmimo ar viduriavimo).

## **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Aclasta**

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

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

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Aclasta sudėtis

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

### Aclasta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Aclasta yra skaidrus ir bespalvis tirpalas. Paruoštas vartojimui infuzinis tirpalas tiekiamas 100 ml plastiko buteliukuose. Aclasta išleidžiamas pakuotėmis po vieną buteliuką, vienetinėmis arba grupinėmis pakuotėmis, sudarytomis iš penkių pakuočių, kurių kiekvienoje yra vienas buteliukas. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>



## INFORMACIJA TIK SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

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

### Kaip paruošti ir vartoti Aclasta

- Aclasta 5 mg infuzinis tirpalas yra paruoštas vartoti.

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

### Kaip laikyti Aclasta

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ar buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Neatidarytam buteliukui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Atidarius buteliuką, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, kad būtų išvengta mikrobinio užteršimo. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau vaistinio preparato nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui leisti sušilti iki kambario temperatūros.