

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pudele ar 100 ml šķīduma satur 5 mg zoledronskābes (*acidum zoledronicum*) (monohidrāta veidā).

Katrs ml šķīduma satur 0,05 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām

Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana

- sievietēm pēc menopauzes,
- pieaugušiem vīriešiem

ar palielinātu lūzumu risku, kā arī cilvēkiem ar nesenu nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu.

Osteoporozes, kas saistīta ar ilgstošu sistēmisko glikokortikosteroīdu lietošanu, ārstēšana

- sievietēm pēc menopauzes,
  - pieaugušiem vīriešiem
- ar palielinātu lūzumu risku.

Pedžeta kaulu slimības ārstēšanai pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Pirms Aclasta ievadīšanas pacientam jānodrošina pietiekama hidratācija. Īpaši svarīgi tas ir gados vecākiem cilvēkiem ( $\geq 65$  g.v.) un pacientiem, kuri saņem diurētiskos līdzekļus.

Saistībā ar Aclasta ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

#### Osteoporoze

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

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

Pacientiem ar nesenu nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu Aclasta infūziju ieteicams veikt

vismaz divas nedēļas pēc gūžas kaula lūzuma fiksēšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar nesenu nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu pirms pirmās Aclasta infūzijas ievadīšanas ieteicams saņemt piesātinošu D vitamīna devu 50 000-125 000 SV iekšķīgi vai intramuskulāri.

#### Pedžeta slimība

Pedžeta slimības ārstēšanai Aclasta drīkst parakstīt tikai ārsti, kam ir pieredze Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā. Ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza 5 mg Aclasta infūzija. Pacientiem ar Pedžeta slimību noteikti ieteicams papildus lietot pietiekami daudz kalcija, kas atbilst vismaz 500 mg kalcija divreiz dienā, vismaz 10 dienas pēc Aclasta ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pedžeta slimības atkārtota ārstēšana: pēc sākotnējās Aclasta lietošanas Pedžeta slimības ārstēšanai pacientiem ar atbildes reakciju novēro paildzinātu remisijas periodu. Pacientiem ar recidīvu atkārtota ārstēšana sastāv no papildus intravenozas 5 mg Aclasta infūzijas ar viena gada vai ilgāku intervālu pēc sākotnējās terapijas. Dati par Pedžeta slimības atkārtotu ārstēšanu ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Aclasta ir kontraindicētas pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 35 ml/min (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

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

##### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Devu nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Gados vecāki pacienti (≥ 65 g.v.)*

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

##### *Pediātriskā populācija*

Aclasta nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Dati par bērniem vecumā līdz 5 gadiem nav pieejami. Pašlaik pieejamie dati par bērniem vecumā no 5 līdz 17 gadiem aprakstīti 5.1. apakšpunktā.

#### Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Aclasta ievada caur ventilētu infūzijas sistēmu un lēnām ar nemainīgu infūzijas ātrumu. Infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 15 minūtēm. Informāciju par Aclasta infūziju skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Aclasta, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem bisfosfonātiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacientiem ar hipokalciēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi, ja kreatinīna klīrenss ir < 35 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecības laikā un zīdīšanas periodā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Nieru funkcija

Aclasta lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 35 ml/min) ir kontraindicēta palielināta nieru mazspējas riska dēļ šajā pacientu grupā.

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

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

- Pirms katras Aclasta devas jāaprēķina kreatinīna klīrenss, ņemot vērā ķermeņa masu un izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu.
- Pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem var būt pārejoši paaugstināts kreatinīna līmenis serumā.
- Riska grupas pacientiem ieteicams veikt regulāru kreatinīna līmeņa serumā kontroli.
- Lietojot Aclasta kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt nieru funkciju, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem, it īpaši gados vecākiem pacientiem un tiem, kuri saņem diurētiskos līdzekļus, pirms Aclasta ievadīšanas jānodrošina pietiekama hidratācija.
- Viena Aclasta deva nedrīkst pārsniegt 5 mg un infūzijas ilgumam jābūt vismaz 15 minūtes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### Hipokalcēmija

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

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

Saistībā ar Aclasta ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana. Turklāt pacientiem ar Pedžeta slimību noteikti ieteicams papildus lietot pietiekami daudz kalcija, kas atbilst vismaz 500 mg kalcija divreiz dienā, vismaz 10 dienas pēc Aclasta ievadīšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem jābūt informētiem par hipokalcēmijas simptomiem, un riska periodā viņiem jāveic atbilstoša klīniskā uzraudzība. Pirms Aclasta infūzijas veikšanas pacientiem ar Pedžeta slimību, ieteicams pārbaudīt kalcija līmeni serumā.

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

##### Žokļa osteonekroze (ŽON)

Pēcregistrācijas periodā ziņots par ŽON pacientiem, kuri saņēmuši Aclasta (zoledronskābi) osteoporozes ārstēšanai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem mutē ir neizārstēti atvērti mīksto audu bojājumi, ārstēšanas uzsākšana vai jauna ārstēšanas kursa uzsākšana ir jāatliek. Pacientiem ar vienlaikus esošiem riska faktoriem pirms ārstēšanas ar Aclasta uzsākšanas ir rekomendēta zobu izmeklēšana ar profilaktisku zobu sanācību un individuāla ieguvuma-riska izvērtēšana.

Izvērtējot ŽON attīstīšanās risku, pacientam jāņem vērā sekojošais:

- zāļu, kas inhibē kaulu resorbciju, potence (augstākas efektivitātes savienojumiem augstāks risks), ievadīšanas veids (parenterālam ievadīšanas veidam augstāks risks) un kaulu resorbcijas terapijas kumulatīvā deva;
- vēzis, vienlaikus esoši stāvokļi (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;
- vienlaikus ārstēšana: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, staru terapija galvai un kaklam;
- nepietiekama mutes dobuma higiēna, periodontālas slimības, slikti pieguļošas zobu protēzes, zobu slimības anamnēzē, invazīvas zobu procedūras, piemēram, zobu ekstrakcija.

Terapijas ar zoledronskābi laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes un nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, kā piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas zobu procedūras jāveic ar piesardzību un no tām jāizvairās, ja terapija ar zoledronskābi ir laika ziņā tuvu.

Rīcības plāns pacientiem, kuriem attīstās ŽON, jā sastāda ārstējošā terapeita un zobārsta vai zobu ķirurga ar pieredzi ŽON ārstēšanā ciešā sadarbībā. Jāapsver pagaidu ārstēšanas ar zoledronskābi pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un veicinošie riska faktori ir pēc iespējas mazināti.

#### Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Lietojot bisfosfonātus, galvenokārt saistībā ar ilgtermiņa terapiju, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes riska faktori ir steroīdu lietošana un ķīmijterapija, un/vai vietējie riska faktori, piemēram, infekcija vai trauma. Pacientiem, kuri lieto bisfosfonātus, jāapsver ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība, ja novērojami ar ausi saistīti simptomi, tostarp hroniskas auss infekcijas.

#### Netipiski augšstilba kaula lūzumi

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

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

#### Akūtās fāzes reakcijas

Novērotas akūtās fāzes reakcijas (AFR) vai simptomi pēc devas lietošanas, piemēram, drudzis, mialģija, gripai līdzīgi simptomi, artralģija un galvassāpes, no kuriem vairums izpaužas trīs dienu laikā pēc Aclasta lietošanas.

AFR dažreiz var būt nopietnas vai ilgstošas. Simptomu rašanos pēc devas lietošanas var mazināt, lietojot paracetamolu vai ibuprofēnu tūlīt pēc Aclasta lietošanas. Ārstēšanu ieteicams arī atlikt, ja pacients ir klīniski nestabils akūta medicīniska stāvokļa dēļ un AFR varētu būt problemātiskas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Vispārēji brīdinājumi

Onkoloģiskām indikācijām ir pieejamas citas aktīvo vielu zoledronskābi saturošas zāles. Pacientus, kuri tiek ārstēti ar Aclasta, nedrīkst vienlaikus ārstēt ar šādām zālēm vai jebkuru citu bisfosfonātu, jo nav zināma šādu līdzekļu kombinēta iedarbība.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 ml Aclasta flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

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

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

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

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Aclasta nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā.

##### Grūtniecība

Aclasta ir kontraindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav pietiekamu datu par zoledronskābes lietošanu grūtniecēm. Zoledronskābes pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksisku ietekmi uz vairošanos, tostarp anomāliju rašanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

##### Barošana ar krūti

Aclasta ir kontraindicēts barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai zoledronskābe izdalās cilvēka pienā.

##### Fertilitāte

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

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nevēlamas blakusparādības, kā, piemēram, reibonis, var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā procentuālais pacientu skaits, kuriem pēc pirmās, otrās un trešās infūzijas novēroja nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi 44,7%, 16,7% un 10,2%. Pēc pirmās infūzijas novēroto individuālo nevēlamo blakusparādību attīstības biežums bija sekojošs: drudzis (17,1%), mialģija (7,8%), gripai līdzīga slimība (6,7%), artralģija (4,8%) un galvassāpes (5,1%), skatīt “akūtās fāzes reakcijas” zemāk.

##### Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

1. tabulā nevēlamās blakusparādības apkopotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu un biežuma standarta klasifikācijai. Uzskaitītām blakusparādībām rašanās biežums definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

##### 1. tabula.

<b><i>Infekcijas un infestācijas</i></b>	<i>Retāk</i>	Gripa, nazofaringīts
<b><i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i></b>	<i>Retāk</i>	Anēmija
<b><i>Imūnās sistēmas traucējumi</i></b>	<i>Nav zināmi**</i>	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā retos gadījumos bronhospazma, nātrene un angioneirotiskā tūska un ļoti retos gadījumos anafilaktiskas reakcijas/šoks
<b><i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i></b>	<i>Bieži</i>	Hipokalciēmija*
	<i>Retāk</i>	Samazināta ēstgriba
	<i>Reti</i>	Hipofosfatēmija
<b><i>Psihiskie traucējumi</i></b>	<i>Retāk</i>	Bezmiegs
<b><i>Nervu sistēmas traucējumi</i></b>	<i>Bieži</i>	Galvassāpes, reibonis
	<i>Retāk</i>	Letarģija, parestēzija, miegainība, trīce, sinkope, garšas sajūtas pārmaiņas
<b><i>Acu bojājumi</i></b>	<i>Bieži</i>	Acs apsārtums
	<i>Retāk</i>	Konjunktivīts, sāpes acīs
	<i>Reti</i>	Uveīts, episklerīts, irīts
	<i>Nav zināmi**</i>	Sklerīts un paroftalmija
<b><i>Ausu un labirinta bojājumi</i></b>	<i>Retāk</i>	Vertigo
<b><i>Sirds funkcijas traucējumi</i></b>	<i>Bieži</i>	Priekškambaru mirdzēšana
	<i>Retāk</i>	Sirdsklauves
<b><i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i></b>	<i>Retāk</i>	Hipertensija, pietvīkums
	<i>Nav zināmi**</i>	Hipotensija (dažiem pacientiem ar predisponētiem riska faktoriem)
<b><i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i></b>	<i>Retāk</i>	Klepus, aizdusa
<b><i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i></b>	<i>Bieži</i>	Slikta dūša, vemšana, caureja
	<i>Retāk</i>	Dispepsija, sāpes vēdera augšējā daļā, sāpes vēderā, gastroezofageāls atvilkums, aizcietējums, sausums mutē, ezofagīts, zobu sāpes, gastrīts <sup>#</sup>
<b><i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i></b>	<i>Retāk</i>	Izsitumi, hiperhidroze, nieze, eritēma

<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	<i>Bieži</i>	Mialģija, artralģija, sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs
	<i>Retāk</i>	Sāpes kaklā, skeleta muskuļu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu spazmas, sāpes skeleta krūšu kurvja muskuļos, sāpes skeleta muskuļos, locītavu stīvums, artrīts, muskuļu vājums
	<i>Reti</i>	Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi† (bisfosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības)
	<i>Ļoti reti</i>	Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība)
	<i>Nav zināmi**</i>	Žokļa kaulu osteonekroze (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā „Grupai raksturīgā iedarbība”)
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	<i>Retāk</i>	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pollakiūrija, proteīnūrija
	<i>Nav zināmi**</i>	Nieru darbības traucējumi. Pacienti ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem, piemēram, gados vecākiem pacientiem, nefrotoksisku zāļu lietošanu, ārstēšanu ar diurētiskiem līdzekļiem, vai dehidratāciju pēc infūzijas periodā, retos gadījumos attīstījās nieru mazspēja, kad bija nepieciešams veikt dialīzi, vai ar letālu iznākumu. (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā „Grupai raksturīgā iedarbība”)
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	<i>Ļoti bieži</i>	Drudzis
	<i>Bieži</i>	Gripai līdzīga slimība, drebuļi, nogurums, astēnija, sāpes, nespēks, reakcijas infūzijas vietā
	<i>Retāk</i>	Perifēriska tūska, slāpes, akūtās fāzes reakcijas, sāpes krūšu kurvī, kas nav saistītas ar sirds slimībām
	<i>Nav zināmi**</i>	Sekundāra dehidratācija akūtās fāzes reakciju gadījumā (simptomi pēc devas ievadīšanas, piemēram, drudzis, vemšana un caureja)
<b>Izmeklējumi</b>	<i>Bieži</i>	Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis asinīs
	<i>Retāk</i>	Pazemināts kalcija līmenis asinīs

# Novērotas pacientiem, kuri Aclasta lietoja kopā ar glikokortikosteroīdiem.

\* Bieži sastopams tikai Pedžeta slimības gadījumā.

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

† Ziņots pēc reģistrācijas periodā.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### Priekškambaru mirdzēšana

HORIZON – *Pivotal Fracture Trial* [PFT] (skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais priekškambaru mirdzēšanas attīstības biežums bija 2,5% (96 no 3 862) pacientu, kuri saņēma Aclasta, un attiecīgi 1,9% (75 no 3 852) pacientu, kuri saņēma placebo. Priekškambaru mirdzēšanas kā nozīmīgas blakusparādības biežums bija lielāks pacientu grupā, kuri saņēma Aclasta (1,3%) (51 no 3 862), salīdzinot ar biežumu pacientu grupā, kuri saņēma placebo (0,6%) (22 no 3 852). Mehānisms, kas



izraisa priekškambaru mirdzēšanas biežuma pieaugumu, nav zināms. Osteoporozes pētījumos (PFT, HORIZON – *Recurrent Fracture Trial* [RFT]) apvienotie dati par priekškambaru mirdzēšanu bija līdzīgi Aclasta (2,6%) un placebo (2,1%) grupā. Priekškambaru mirdzēšanas nopietnas blakusparādības apkopotā sastopamība bija 1,3%, lietojot Aclasta, un 0,8%, lietojot placebo.

### Grupai raksturīgā iedarbība

#### *Nieru darbības traucējumi*

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

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

#### *Hipokalciēmija*

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

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

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

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

#### *Vietējas reakcijas*

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

#### *Žokļa osteonekroze*

Saņemti ziņojumi par osteonekrozes (žokļu) gadījumiem galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas inhibē kaulu resorbciju, ieskaitot zoledronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielā klīniskajā pētījumā ar 7 736 pacientiem par žokļa osteonekrozi tika ziņots vienam pacientam, kas lietoja Aclasta, un vienam pacientam, kas tika ārstēts ar placebo. Aclasta pēcreģistrācijas periodā ziņots par ŽON gadījumiem.

#### *Akūtās fāzes reakcijas*

Kopējais pacientu skaits procentos, kuri pēc Aclasta ievadīšanas ziņoja par akūtas fāzes reakcijām vai simptomiem pēc devas lietošanas (ieskaitot nopietnus gadījumus), ir šādi (biežums iegūts no pētījuma osteoporozes ārstēšanai pēc menopauzes): drudzis (18,1%), mialģija (9,4%), gripai līdzīgi simptomi (7,8%), artralģija (6,8%) un galvassāpes (6,5%), no kuriem vairums izpaudās pirmo 3 dienu laikā pēc

Aclasta lietošanas. Lielākā daļai šo simptomu bija viegli vai vidēji smagi un tie izzuda 3 dienu laikā pēc rašanās. Šo simptomu biežums samazinājās, lietojot nākamās Aclasta ikgadējās devas. Pacientu procentuālais daudzums, kuriem novērotas blakusparādības, bija mazāks mazākā pētījumā (attiecīgi 19,5%, 10,4%, 10,7% pēc pirmās, otrās un trešās infūzijas), kur tika izmantota profilakse pret blakusparādībām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

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

### **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

#### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

#### Darbības mehānisms

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

#### Farmakodinamiskā ietekme

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

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

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

#### Klīniskā efektivitāte pēc-menopauzes osteoporozes terapijā (PFT)

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

### Ietekme uz morfometriskiem skriemeļu lūzumiem

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

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

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

\*\* p <0,0001

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

### Ietekme uz gūžas kaula lūzumiem

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

### Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

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

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

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

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

### Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

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

### Kaulu histoloģija

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

### Kaulu vielmaiņas marķieri

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

### Ietekme uz augumu

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

### Darba nespējas dienas

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

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

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

### Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

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

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

Iznākums	Notikuma biežums, lietojot Aclasta (N=1 065) (%)	Notikuma biežums, lietojot placebo (N=1 062) (%)	Lūzumu skaita absolūtais samazinājums, % (TI)	Lūzumu sastopamības relatīvā riska samazināšanās, % (TI)
Jebkāds klīnisks lūzums (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Klīnisks skriemeļa lūzums (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Neskriemeļa lūzums (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*p-vērtība <0,05, **p-vērtība <0,01 (1) Izņemot roku un kāju pirkstu un sejas kaulu lūzumus (2) Ietverot klīniskus mugurkaula krūšu daļas un klīniskus mugurkaula jostas daļas skriemeļu lūzumus				

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

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

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

#### Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

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

#### Klīniskā efektivitāte vīriešiem

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

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

#### Klīniskā efektivitāte sistēmisko glikokortikosteroīdu ilgstošas lietošanas izraisītas osteoporozes terapijā

Aclasta efektivitāte un drošība sistēmisko glikokortikosteroīdu ilgstošas lietošanas izraisītas osteoporozes profilaksē un terapijā, tika izvērtēta nejaušinātā, daudzcentru, dubultmaskētā, noslēptā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 833 vīrieši un sievietes vecumā no 18 līdz 85 gadiem (vidējais vecums vīriešiem 56,4 gadi; sievietēm 53,5 gadi) un kuri iekšķīgi saņēma prednizolona > 7,5 mg/dienā devu (vai ekvivalentu devu). Pirms randomizācijas ( $\leq 3$  mēneši *versus* > 3 mēneši) pacientus stratificēja pēc glikokortikosteroīdu lietošanas ilguma. Pētījums ilgums bija viens gads. Viena gada laikā pacienti tika randomizēti divās grupās, no kurām vienā grupā pacienti saņēma Aclasta 5 mg devu vienas infūzijas veidā, bet otrajā grupā pacienti saņēma risedronātu 5 mg devu vienu reizi dienā iekšķīgi. Visi pacienti saņēma 1 000 mg elementāra kalcija un 400 līdz 1 000 SV D vitamīna papildinājumu dienā. Efektivitāte tika pierādīta, ja 12 mēnešu ārstēšanas laikā netika sasniegta

pietiekama un secīga risedronāta efektivitāte attiecībā uz mugurkaula lumbālās daļas KMB procentuālo pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējo līmeni un osteoporozes profilakses grupu. Lielākā daļa pacientu viena gada ilgā pētījuma laikā turpināja lietot glikokortikosteroīdus.

#### Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

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

#### Klīniskā efektivitāte Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā

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

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

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

Pacienti, kuri tika novērtēti kā tādi, kuriem bija atbildreakcija pamatpētījuma 6 mēnešu beigās, tika uzskatīti par piemērotiem iekļaušanai pētījuma pagarinājuma novērošanas periodā. No 153 ar Aclasta ārstētiem pacientiem un 115 ar risedronātu ārstētiem pacientiem, kuri tika iekļauti novērošanas pētījuma pagarinājumā, pēc vidēji 3,8 gadus ilga novērošanas perioda pēc devas lietošanas, pacientu attiecība, kuri izstājās no novērošanas pētījuma pagarinājuma dēļ atkārtotas ārstēšanas nepieciešamības (klīnisks slēdziens), bija lielāka risedronāta grupā (48 pacienti, vai 41,7%), salīdzinot ar zoledronskābes grupu (11 pacienti, vai 7,2%). Novērošanas pētījuma pagarinājuma vidējais laiks no sākotnējās devas saņemšanas līdz izslēgšanai dēļ atkārtotas Pedžeta slimības ārstēšanas nepieciešamības bija ilgāks zoledronskābes grupā (7,7 gadi) nekā risedronāta grupā (5,1 gads).

Seši pacienti, kuri pēc 6 mēnešu ārstēšanas ar Aclasta sasniedza terapeitisku atbildes reakciju un kuriem vēlāk novērošanas pētījuma pagarinājumā novēroja recidīvu, tika atkārtoti ārstēti ar Aclasta. Vidējais laika posms kopš sākotnējās terapijas līdz atkārtotai ārstēšanai bija 6,5 gadi. Pēc 6 mēnešiem pieciem no 6 pacientiem SAP bija normas robežās (iepriekš veikta pēdējā novērošana - *Last Observation Carried Forward, LOCF*).

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

#### Pediatriiskā populācija

Nejaušinātu, dubultmaskētu, placebo kontrolētu pētījumu veica ar glikokortikosteroīdiem ārstētiem pediatriiskiem pacientiem (vecumā no 5 līdz 17 gadiem), kuriem bija samazināts kaulu minerālais

blīvums (mugurkaula KMB Z-rādītājs – 0,5 vai mazāk) un nelielas iedarbības/kaulu trausluma izraisīts lūzums. Pacientu populācija, kas tika nejaušināti iedalīta šajā pētījumā (ITT populācija), iekļāva pacientus ar dažādiem reimatisko stāvokļu apakštipiem, iekaisīgu zarnu slimību vai Dišēna muskuļu distrofiju. Pētījumā bija plānots iekļaut 92 pacientus, tomēr tikai 34 pacientus nejaušināti iekļāva, lai vienu gadu saņemtu vai nu divas reizes gadā 0,05 mg/kg (maksimāli 5 mg) zoledronskābes intravenozas infūzijas veidā, vai placebo. Visiem pacientiem iepriekš bija jāsaņem D vitamīna un kalcija terapija.

Zoledronskābes infūzija 12. mēnesī, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, izraisīja mugurkaula KMB Z-rādītāja mazāko kvadrātu (*least square* – LS) vidējo atšķirību 0,41, salīdzinot ar placebo (95% TI: 0,02; 0,81; attiecīgi 18 un 16 pacienti). Pēc 6 mēnešu ārstēšanas nebija novērojama ietekme uz mugurkaula KMB Z-rādītāju. 12. mēnesī zoledronskābes grupā, salīdzinot ar placebo grupu, novēroja statistiski nozīmīgu ( $p < 0,05$ ) kaulu vielmaiņas normalizēšanās trīs bioķīmisko marķieru (PINP, BSAP, NTX) samazinājumu. Starp pacientiem, kurus ārstēja ar zoledronskābi, salīdzinot ar placebo grupu, 6 vai 12 mēnesī statistiski nozīmīgas atšķirības kopējā kaulu minerālu sastāvā nenovēroja. Nav skaidru pierādījumu par KMB izmaiņām un lūzumu profilaksi bērniem ar augošu skeletu.

Zoledronskābes grupā nenovēroja jaunus skriemeļu lūzumus, salīdzinot ar diviem jauniem lūzumiem placebo grupā.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pēc zoledronskābes infūzijas bija artralģija (28%), paaugstināta ķermeņa temperatūra (22%), vemšana (2%), galvassāpes (22%), slikta dūša (17%), muskuļu sāpes (17%), sāpes (17%), caureja (11%) un hipokalciēmija (11%).

Zoledronskābes grupā vairāk kā placebo grupā pacienti vairāk ziņoja par nopietnām blakusparādībām (5 [27,8%] pacienti, salīdzinot ar 1 [6,3%] pacientu).

Iepriekš minētā pamat pētījuma 12 mēnešu atklātā pagarinājumā jaunu klīnisko lūzumu nenovēroja. Tomēr 2 pacientiem, pa vienam katrā no pētījuma pamatgrupām (zoledronskābes grupa: 1/9; 11,1% un placebo grupa: 1/14; 7,1%), bija jauni morfometriški skriemeļu lūzumi. Nebija jaunu drošuma atzinumu.

Ilgtermiņa drošuma datus šai populācijai no šī pētījuma nevar noteikt.

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

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

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

### Izkliede

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

### Eliminācija

Intravenozi ievadīta zoledronskābe tiek izvadīta trīsfāzu procesā: strauja divfāziska izžušana no sistēmiskās asinsrites ar  $t_{1/2\alpha}$  0,24 un  $t_{1/2\beta}$  1,87 stundu pusperiodu, pēc tam ir ilgstoša eliminācijas fāze ar

$t_{1/2}$  146 stundu terminālo eliminācijas pusperiodu. Pēc atkārtotu devu ievadīšanas ik pēc 28 dienām plazmā nekonstatēja aktīvās vielas uzkrāšanos. Iespējams, ka agrīnās izplatīšanās fāzes ( $\alpha$  un  $\beta$ , ar iepriekšminētām  $t_{1/2}$  vērtībām) liecina par strauju uzsūkšanos kaulā un izdalīšanos caur nierēm.

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

#### Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās attiecības

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

#### Īpašas pacientu grupas (skatīt 4.2. apakšpunktu)

##### Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābes nieru klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu, nieru klīrenss ir  $75 \pm 33\%$  kreatinīna klīrensa, kas pētītajiem 64 pacientiem vidēji bija  $84 \pm 29$  ml/min (no 22 līdz 143 ml/min robežās). Nelielā novērotā  $AUC_{(0-24hr)}$  palielināšanās par aptuveni 30–40% vieglas vai vidēji smagas nieru darbības traucējumu gadījumā salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem nieru darbība ir normāla, kā arī zāļu neuzkrāšanās atkārtotu devu ievadīšanas gadījumā neatkarīgi no nieru darbības liecina par to, ka zoledronskābes devas pielāgošana vieglu ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu (ar pazeminātu kreatinīna klīrensu līdz 35 ml/min) gadījumā nav nepieciešama. Aclasta lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 35$  ml/min) ir kontrindicēta palielināta nieru mazspējas riska dēļ šajā pacientu grupā.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Akūtā toksicitāte

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

#### Subhroniskā un hroniskā toksicitāte

Intravenozas infūzijas pētījumos zoledronskābes renālā panesamība tika vērtēta žurkām, ievadot 0,6 mg/kg 15 minūšu infūzijas veidā ar 3 dienu starplaikiem kopumā sešas reizes (kumulatīvajā devā, kas atbilst aptuveni 6 reizes augstākam AUC līmenim nekā lietojot terapeitisko devu cilvēkam), bet piecas 15 minūšu infūzijas pa 0,25 mg/kg, kas ievadītas ar 2–3 nedēļu starplaikiem (kumulatīvajā devā, kas aptuveni 7 reizes pārsniedz terapeitisko devu cilvēkam), suņi panesa labi. Intravenozas bolus devas pētījumos devas, kurām bija laba panesamība, mazinājās līdz ar pētījuma ilgumu: žurkām un suņiem attiecīgi 0,2 un 0,02 mg/kg dienā bija laba panesamība 4 nedēļas, bet, lietojot 52 nedēļas, attiecīgi tikai 0,01 mg/kg un 0,005 mg/kg.



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

#### Reproduktīvā toksicitāte

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

#### Mutagenitāte un kancerogenitāte

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

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Nātrija citrāts  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

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

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērta pudele: 3 gadi

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

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

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.  
Uzglabāšanas nosacījumus pēc pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

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

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Tikai vienreizējai lietošanai.

Drīkst lietot tikai šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas vai kuram nav mainījusies krāsa.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005. gada 15. aprīlis.  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 19. janvāris.

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vācija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

RAĪ jānodrošina, ka izglītojošā programma, kas tiek realizēta reģistrētām indikācijām osteoporozes ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes un vīriešiem ar palielinātu lūzumu risku, kā arī cilvēkiem ar nesenu nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu, un osteoporozes, kas saistīta ar ilgstošu sistēmisko glikokortikosteroīdu lietošanu, ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes un vīriešiem ar palielinātu lūzumu risku, tiek papildināta. Produkta informācijas paketē pacientam jāiekļauj sekojoši dokumenti:

- Lietošanas instrukcija
- Pacienta atgādinājuma kartīte par žokļa osteonekrozi

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTES (AR BLUE BOX NORĀDI) TEKSTS ATSEVIŠĶAI KASTĪTEI.**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām  
*acidum zoledronicum*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums infūzijām

1 pudele ar 100 ml šķīduma

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

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

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/308/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### PUDELĪTES ETIĶETE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām  
*acidum zoledronicum*

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

Viena pudele satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

100 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

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

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/308/001

Atsevišķa kastīte

EU/1/05/308/002

Vairāku kastīšu iepakojums

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTES TEKSTS TIEŠAJAM IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX NORĀDES)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām  
*acidum zoledronicum*

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

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

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums infūzijām

1 pudele ar 100 ml šķīduma  
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa. Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

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

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/308/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ KASTIŠU KARTONA IEPAKOJUMA (AR BLUE BOX NORĀDI)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām  
*acidum zoledronicum*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums infūzijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 5 pudeles, katra pa 100 ml.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

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

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/05/308/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām *acidum zoledronicum*

**Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, vai farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Aclasta un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aclasta ievadīšanas
3. Kā Aclasta tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aclasta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Aclasta un kādam nolūkam to lieto

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

#### Osteoporoze

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

#### Kaulu Pedžeta slimība

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

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Aclasta ievadīšanas

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



### **Jums nedrīkst ievadīt Aclasta**

- ja Jums ir alerģija pret zoledronskābi, citiem bisfosfonātiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipokalcēmija (tas nozīmē, ka kalcija līmenis asinīs ir pārāk zems);
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja esat grūtniece;
- ja barojat bērnu ar krūti.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Aclasta ievadīšanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jūs tiek ārstēti ar jebkādam zālēm, kas satur zoledronskābi, kas ir arī Aclasta aktīvā viela (zoledronskābe tiek lietota pieaugušiem pacientiem ar noteiktiem vēža veidiem, lai novērstu komplikācijas kaulos vai lai samazinātu kalcija daudzumu);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai tie bijuši agrāk;
- ja Jūs nevarat katru dienu lietot kalciju saturošas pārtikas piedevas;
- ja Jums ir izoperēti daži vai visi epitēlijķermenīšu dziedzeri kaklā;
- ja Jums ir izoperēta daļa no zarnām.

Pacientiem, kuri saņem Aclasta (zoledronskābi) osteoporozes ārstēšanai, pēcreģistrācijas periodā ziņots par blakusparādību, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ir svarīgi censties novērst ŽON rašanos, jo tas ir sāpīgs stāvoklis, ko var būt grūti izārstēt. Lai samazinātu žokļa osteonekrozes attīstīšanās risku, Jums jāievēro daži brīdinājumi.

Pirms ārstēšanas ar Aclasta sākšanas pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja:

- Jums ir jebkādas problēmas ar mutes dobumu vai zobiem, piemēram, nepietiekama mutes dobuma higiēna, smaganu slimība vai plānota zoba izraušana;
- Jūs regulāri nerūpējaties par zobiem vai Jūs ilgu laiku neesat pārbaudījis zobus;
- Jūs smēķējat (tas var paaugstināt zobu problēmu risku);
- Jūs iepriekš esat ārstēti ar bisfosfonātiem (lieto, lai ārstētu vai novērstu kaulu bojājumus);
- Jūs lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, deksametazonu);
- Jums ir vēzis.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Aclasta Jūsu ārsts var likt Jums veikt zobu pārbaudi.

Ārstēšanās ar Aclasta laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un jāveic regulāras zobu pārbaudes. Ja Jūs lietojat zobu protēzes, Jums jāpārliecinās, ka tās pieguļ pareizi. Ja Jums tiek veikta zobu ārstēšana vai plānojat veikt zobu ķirurģiskas manipulācijas (piemēram, zoba izraušanu), informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu un pastāstiet savam zobārstam, ka Jūs tiek ārstēti ar Aclasta. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja novērojat jebkādas problēmas mutes dobumā vai zobiem, kā piemēram, zoba kustēšanos, sāpes vai pietūkumu, nedzīstošas čūlas vai izdalījumus, jo tās var būt žokļa osteonekrozes pazīmes.

### **Kontroles pārbaudes**

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

### **Bērni un pusaudži**

Aclasta nav ieteicams lietot personām, kas nav sasniegušas 18 gadu vecumu.

### **Citas zāles un Aclasta**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

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

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, Jums nedrīkst ievadīt Aclasta.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **Aclasta satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 ml Aclasta flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā Aclasta tiek ievadīts**

Rūpīgi ievērojiet ārsta vai medicīnas māsas sniegtos norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai medmāsi.

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

### **Osteoporoze**

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

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

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

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

### **Pedžeta slimība**

Pedžeta slimības ārstēšanai Aclasta drīkst parakstīt tikai ārsti, kam ir pieredze Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā.

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

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

### **Aclasta kopā ar uzturu un dzērienu**

Pirms un pēc ārstēšanas ar Aclasta noteikti dzeriet pietiekami daudz šķidruma (vismaz vienu vai divas glāzes), kā to norādījis ārsts. Tas palīdzēs novērst šķidruma zudumu. Terapijas ar Aclasta dienā Jūs

varat ēst kā parasti. Tas ir īpaši svarīgi pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”) un gados veciem pacientiem (65 gadus veci un vecāki).

### **Ja Jums nav ievadīta Aclasta deva**

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

### **Pirms Aclasta terapijas pārtraukšanas**

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

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

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

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

### **Dažas blakusparādības var būt nopietnas**

#### Bieži (var attīstīties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

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

#### Retāk (var attīstīties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

Pietūkums, apsārtums, sāpes vai nieze acī vai acs paaugstināta jutība pret gaismu.

#### Ļoti reti (var attīstīties mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēkiem)

Ja Jums ir sāpes ausī, izdalījumi no auss un/vai auss infekcija, konsultējieties ar ārstu. Šīs var būt auss kaulu bojājuma pazīmes.

#### Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Sāpes mutē un/vai sāpes žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutē vai žoklī, izdalījumi, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobu izkrišana; šie simptomi var liecināt par žokļa kaulu bojājumiem (osteonekrozi). Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem ārstēšanās ar Aclasta laikā vai pēc tās pārtraukšanas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un zobārstu.

Var rasties nieru darbības traucējumi (piemēram, samazināta urīna izdalīšanās). Pirms katras Aclasta devas ievadīšanas Jūsu ārstam Jums jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru funkcijas. Svarīgi, lai dažas stundas pirms Aclasta devas ievadīšanas Jūs izdertu vismaz divas glāzes šķidrums (piemēram, ūdens), kā to norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists.

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

### **Aclasta var arī izraisīt citas nevēlamas blakusparādības**

#### Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Drudzis.

### Bieži (var attīstīties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

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

Pacientiem ar Pedžeta slimību ziņots par simptomiem, ko izraisa pazemināts kalcija līmenis asinīs, piemēram, muskuļu spazmām, nejutīgumu vai notirpuma sajūtu, īpaši apvidū ap muti.

### Retāk (var attīstīties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

Gripa, augšējo elpošanas ceļu infekcijas, samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits, apetītes zudums, bezmiegs, miegainība, tai skaitā pavājināta uzmanība un apziņa, notirpuma sajūta vai nejutīgums, izteikts nogurums, trīce, īslaicīgs samaņas zudums, acs infekcija vai kairinājums vai iekaisums ar sāpēm un apsārtumu, griešanās sajūta, paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums, klepus, elpas trūkums, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, aizcietējums, sausums mutē, grēmas, izsitumi uz ādas, pastiprināta svīšana, nieze, ādas apsārtums, sāpes kaklā, muskuļu, kaulu un/vai locītavu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu krampji, sāpes plecā, sāpes krūšu muskuļos un krūškurvī, locītavu iekaisums, muskuļu vājums, izmainīti nieru testu rezultāti, bieža urinācija, roku, potīšu vai pēdu tūska, slāpes, zobu sāpes, garšas sajūtas traucējumi.

### Reti (var attīstīties mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem)

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

### Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā reibonis un apgrūtināta elpošana, galvenokārt sejas un rīkles pietūkums, pazemināts asinsspiediens, sekundāra dehidratācija akūtās fāzes reakciju gadījumā (simptomi pēc devas ievadīšanas, piemēram, drudzis, vemšana un caureja).

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Aclasta**

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa zina, kā pareizi uzglabāt Aclasta.

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

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Aclasta satur

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

### Aclasta ārējais izskats un iepakojums

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

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

### België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

### Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Branch Office Lithuania  
Seimyniskiu 3A  
LT – 09312 Vilnius  
Tel: +370 5 2636 037

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde  
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

### Česká republika

Sandoz s.r.o.  
Na Pankráci 1724/129  
CZ-140 00, Praha 4  
Tel: +420 225 775 111  
office.cz@sandoz.com

### Magyarország

Sandoz Hungária Kft.  
Bartók Béla út 43-47  
H-1114 Budapest  
Tel: +36 1 430 2890  
Info.hungary@sandoz.com

### Danmark

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Tlf: +45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

### Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +356 21222872

**Deutschland**

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

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Pärnu mnt 105  
EE – 11312 Tallinn  
Tel: +372 6652405

**Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS  
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

**España**

Bexal Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
49, avenue Georges Pompidou  
F-92300 Levallois-Perret  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Maksimirska 120  
10 000 Zagreb  
Tel : +385 1 235 3111  
[upit.croatia@sandoz.com](mailto:upit.croatia@sandoz.com)

**Ireland**

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

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
NL-1327 AH Almere  
Tel: +31 (0)36 5241600  
[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto:info.sandoz-nl@sandoz.com)

**Norge**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 København S  
Danmark  
Tlf: +45 6395 1000  
[info.norge@sandoz.com](mailto:info.norge@sandoz.com)

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Tel: +43(0)1 86659-0

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50 C  
02 672 Warszawa  
Tel.: +48 22 209 7000  
[maintenance.pl@sandoz.com](mailto:maintenance.pl@sandoz.com)

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E  
Taguspark  
P-2740-255 Porto Salvo  
Tel: +351 21 196 40 42  
[regaff.portugal@sandoz.com](mailto:regaff.portugal@sandoz.com)

**România**

Sandoz S.R.L.  
Strada Livezeni Nr. 7a  
540472 Târgu Mureş  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
SI-1526 Ljubljana  
Tel: +386 1 580 21 11  
[Info.lek@sandoz.com](mailto:Info.lek@sandoz.com)

**Ísland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kaupmaannahöfn S  
Danmörk  
Tlf: +45 6395 1000  
info.danmark@sandoz.com

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni, 1  
I-21040 Origgio / VA  
Tel: +39 02 96 54 1  
regaff.italy@sandoz.com

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Σλοβενία  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
K.Valdemāra 33 – 29  
LV-1010 Rīga  
Tel: +371 67892006

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamina S  
Tanska  
Puh: + 358 010 6133 400  
info.suomi@sandoz.com

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamn S  
Danmark  
Tel: +45 6395 1000  
info.sverige@sandoz.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +43 5338 2000

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

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

## INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES PROFESIONĀLIEM

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes profesionāļiem (skatīt 3. apakšpunktā):

### Kā sagatavot un ievadīt Aclasta

- Aclasta 5 mg šķīdums infūzijām ir gatavs lietošanai.

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

### Kā uzglabāt Aclasta

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