

Vedlegg I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver flaske med 100 ml oppløsning inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre, vannfri, tilsvarende 0,0533 mg zoledronsyremonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av osteoporose

- hos postmenopausale kvinner
- hos menn

med økt risiko for frakturer, inkludert de som nylig har hatt en lavtraume hoftefraktur.

Behandling av osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling

- hos postmenopausale kvinner
- hos menn

med økt risiko for frakturer.

Behandling av Pagets bensykdome hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose ved behandling av postmenopausal osteoporose, osteoporose hos menn og ved behandling av osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling, er én enkelt intravenøs infusjon av 5 mg Aclasta, gitt 1 gang i året.

Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig, basert på individuell nytte-/risikovurdering for Aclasta, spesielt etter bruk i 5 år eller mer.

Hos pasienter med en nylig lavtraume hoftefraktur anbefales det å gi Aclasta-infusjonen to eller flere uker etter hofteoperasjonen (se pkt. 5.1).

Ved behandling av Pagets bensykdome, bør Aclasta kun forskrives av leger med erfaring i behandling av Pagets bensykdome. Anbefalt dose er én enkelt intravenøs infusjon med 5 mg Aclasta.

Rebehandling av Pagets bensykdome: det foreligger ikke spesifikke rebehandlingsdata. Etter én enkelt behandling av Pagets bensykdome med Aclasta, er det observert en utvidet remisjonsperiode

hos pasienter som responderer. Rebehandling med Aclasta kan imidlertid bli vurdert hos pasienter som har tilbakefall basert på økning i serum alkalisk fosfatase, hos pasienter som ikke oppnådde normalisering av serum alkalisk fosfatase, eller hos pasienter med symptomer som tilsier behandling i henhold til gjeldende medisinsk praksis (se pkt. 5.1).

Pasientene må være godt hydrert før administrering av Aclasta. Dette gjelder spesielt for eldre og for pasienter som behandles med diuretika.

Det anbefales tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D i forbindelse med administrering av Aclasta. Hos pasienter med Pagets bensykdrom anbefales det sterkt å i tillegg sørge for tilstrekkelig tilskudd av kalsium, tilsvarende minst 500 mg kalsium to ganger daglig i minimum 10 dager etter administrering av Aclasta (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med en nylig lavtraume hoftefraktur anbefales det å gi en startdose på 50 000 til 125 000 IE med vitamin D oralt eller intramuskulært i forkant av den første Aclasta-infusjonen.

Forekomsten av bivirkninger, som inntreer i løpet av de tre første dagene etter administrering av Aclasta, kan reduseres dersom paracetamol eller ibuprofen gis kort tid etter administrering av Aclasta.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Aclasta bør ikke brukes hos pasienter med kreatininclearance <35 ml/min (se pkt. 4.4).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance \geq 35 ml/min.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter (\geq 65 år)

Biotilgjengelighet, distribusjon og eliminasjon er den samme hos eldre pasienter som hos yngre. Dosejustering er derfor ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Aclasta hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Aclasta (5 mg i 100 ml infusjonsklar oppløsning) gis via et infusjonssett med ventil, og med konstant infusjonshastighet. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter. For informasjon om infusjon av Aclasta, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor bisfosfonater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
- Pasienter med hypokalsemi (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon har blitt observert etter bruk av Aclasta (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter med pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon eller andre risikofaktorer inkludert høy alder, samtidig bruk av nyretoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling (se pkt. 4.5), eller dehydrering som oppstår etter administrering av Aclasta. Sjeldne tilfeller av nyresvikt med behov for dialyse eller med fatalt utfall har forekommet hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon eller med noen av de andre risikofaktorene beskrevet ovenfor.

Følgende forsiktighetsregler bør tas for å redusere risikoen for nyrebivirkninger:

- Kreatininclearance bør måles før hver dose Aclasta.
- Aclasta bør ikke brukes hos pasienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 5.2).
- Forbigående økning i serumkreatinin kan være større hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon.
- Monitorering av serumkreatinin bør vurderes hos risikopasienter.
- Aclasta bør brukes med forsiktighet når det brukes sammen med andre legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen (se pkt. 4.5).
- Pasienter, spesielt eldre pasienter og de som får diuretikabehandling, bør være tilstrekkelig hydrert før bruk av Aclasta.
- En enkeltdose Aclasta bør ikke overstige 5 mg og varigheten av infusjonen bør være minst 15 minutter (se pkt. 4.2).

Pasienter som har hypokalsemi må behandles med tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D før behandlingen med Aclasta igangsettes (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser i mineralmetabolismen må også behandles adekvat (f.eks. redusert paratyroideareserve, malabsorpsjon av kalsium fra tarm). Leger bør overveie klinisk monitorering av disse pasientene.

En økt omsetning av benvev er karakteristisk for Pagets bensykdom. Da effekten av zoledronsyre på benomsetning inntreffer raskt, kan det utvikles forbigående hypokalsemi (i noen tilfeller symptomatisk) spesielt i løpet av de 10 første dagene etter infusjon av Aclasta (se pkt. 4.8).

Det anbefales tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D i forbindelse med administrering av Aclasta. Hos pasienter med Pagets bensykdom anbefales det sterkt å i tillegg sørge for tilstrekkelig tilskudd av kalsium, tilsvarende minst 500 mg kalsium to ganger daglig i minimum 10 dager etter administrering av Aclasta (se pkt. 4.2). Pasienter bør informeres om symptomer på hypokalsemi og skal ha tilstrekkelig klinisk oppfølging i løpet av risikoperioden. Det anbefales å måle serumkalsium hos pasienter med Pagets bensykdom før infusjon av Aclasta.

Tilfeller av alvorlige skjelett-, ledd- og/eller muskelsmerter, som i enkelte tilfeller har medført tap av arbeidsevne, er rapportert sjeldent hos pasienter som bruker bisfosfonater, inkl. Aclasta (se pkt. 4.8).

Aclasta inneholder samme virkestoff som finnes i Zometa (zoledronsyre) som brukes ved onkologiske indikasjoner. En pasient som behandles med Zometa bør ikke behandles med Aclasta.

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter i behandlingsregimer som inkluderer bisfosfonater, inkl. zoledronsyre. Mange av disse pasientene ble samtidig behandlet med kjemoterapi og kortikosteroider. De fleste tilfellene er rapportert i forbindelse med tannbehandling som f.eks. tanntrekking. Mange av pasientene viste tegn til lokal infeksjon, inkludert osteomyelitt. Hos pasienter med samtidige risikofaktorer (f.eks. kreft, kjemoterapi, kortikosteroider, dårlig munnhygiene) bør tenner undersøkes og nødvendig forebyggende tannbehandling vurderes før behandling med bisfosfonater. Dersom det er mulig, bør disse pasientene unngå invasive tannprosedyrer mens de behandles med bisfosfonater. Tannkirurgi kan forverre situasjonen hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven mens de behandles med bisfosfonater. Det foreligger ingen data om pasienter med behov for tannoperasjon får redusert risiko for osteonekrose i kjeven dersom de avslutter behandlingen med bisfosfonater. Behandlingsplanen til hver enkelt pasient bør følge den behandelende leges kliniske vurdering som er basert på individuell nytte/risiko.

Atypiske frakturer i lårbenet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturere kan oppstå hvor som helst langs lårbenet fra rett under

trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbensbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårbene på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbensskaftet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbenet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofta eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbensbrudd.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler har blitt utført. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk, og påvirker ikke humane cytokrom P450-enzymene *in vitro* (se pkt. 5.2). Plasmaproteinbindingen til zoledronsyre er ikke høy (ca 43-55 % er bundet). Interaksjoner som skyldes fortregning av legemidler med høy grad av proteinbinding, er derfor ikke sannsynlig.

Zoledronsyre elimineres ved renal ekskresjon. Forsiktighet må utvises når Aclasta gis sammen med legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen i vesentlig grad (f.eks. aminoglykosider eller diuretika som kan forårsake dehydrering) (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan den systemiske eksponeringen øke for legemidler brukt samtidig og som primært utskilles via nyrene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier med zoledronsyre har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert misdannelser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Amming

Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i brystmelk hos kvinner. Aclasta er kontraindisert ved graviditet og hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner

Aclasta er ikke anbefalt hos kvinner i fruktbar alder.

Fertilitet

Zoledronsyre ble studert hos rotter for mulige bivirkninger på fertilitet hos foreldre- og F1-generasjonen. Dette resulterte i forsterkede farmakologiske effekter vurdert til å være relatert til forbindelsens hemming av kalsiummobilisering i skjelett, som førte til hypokalsemi rundt fødsel, en klasseeffekt for bisfosfonater, komplisert fødsel og tidlig avslutning av studien. Disse resultatene forhindret dermed bestemmelse av Aclastas endelige virkning på human fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger, som svimmelhet, kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Det er imidlertid ikke gjort noen undersøkelser vedrørende denne effekten av Aclasta.

4.8 Bivirkninger

Totalt prosentvis antall pasienter som opplevde bivirkninger var 44,7 %, 16,7 % og 10,2 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon. Forekomsten av individuelle bivirkninger etter den første infusjonen var: feber (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensalignende symptomer (6,7 %),

artralgi (4,8 %) og hodepine (5,1 %). Forekomsten av disse reaksjonene ble betydelig redusert ved påfølgende årlige doser Aclasta. De fleste av disse reaksjonene oppstår vanligvis innen de tre første dagene etter administrering av Aclasta. De fleste av disse reaksjonene var milde til moderate og opphørte i løpet av tre dager etter at bivirkningen oppsto. I en mindre studie var prosentandelen pasienter som opplevde bivirkninger lavere (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon) når det ble brukt forebyggende behandling mot bivirkninger, som beskrevet nedenfor.

Forekomsten av bivirkninger, som opptrer innen de tre første dagene etter administrering av Aclasta, kan reduseres ved at det gis paracetamol eller ibuprofen etter behov kort tid etter administrering av Aclasta (se pkt. 4.2).

I HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (se pkt 5.1) var total forekomst av atrieflimmer 2,5 % (96 av 3862) og 1,9 % (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis Aclasta og placebo. Det var økt forekomst av alvorlig atrieflimmer hos pasienter som fikk Aclasta (1,3 %) (51 av 3862), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,6 %) (22 av 3852). Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer er ukjent. I osteoporosestudiene (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) var samlet forekomst av atrieflimmer sammenlignbar for Aclasta (2,6 %) og placebo (2,1 %). Samlet forekomst av alvorlig atrieflimmer var 1,3 % for Aclasta og 0,8 % for placebo.

Bivirkninger i Tabell 1 er listet etter MedDRA organsystemklasser og frekvens. Frekvensen er rangert etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Influenza, nasofaryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent**	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert sjeldne tilfeller av bronkokonstriksjon, urtikaria og angioødem, og svært sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalsemi*
	Mindre vanlige	Anoreksi, nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, svimmelhet
	Mindre vanlige	Døsighet, parestesi, søvnighet, skjelvinger, synkope, smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	Vanlige	Okulær hyperemi
	Mindre vanlige	Konjunktivitt, øyesmerter
	Sjeldne	Uveitt, episkleritt, iritt
	Ikke kjent**	Skleritt og orbital inflammasjon
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Svimmelhet
Hjertesykdommer	Vanlige	Atrieflimmer
	Mindre vanlige	Palpitasjoner
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypertensjon, rødme
	Ikke kjent**	Hypotensjon (noen pasienter hadde underliggende risikofaktorer)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Hoste, dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, oppkast, diare
	Mindre vanlige	Dyspepsi, øvre abdominale smerter, abdominale smerter, gastroøsofagal reflukssykdom, forstoppelse, munntørhet, øsofagitt, tannverk, gastritt [#]

Hud- og underhudssykdommer	<i>Mindre vanlige</i>	Utslett, hyperhidrose, kløe, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i>	Myalgi, artralgi, bensmerte, ryggsmerte, smerte i ekstremitetene
	<i>Mindre vanlige</i>	Nakkesmerte, stivhet i muskler/skjelett, hovne ledd, muskelkramper, skuldersmerte, muskel/skjelettsmerter i brystet, smerte i muskler/skjelett, leddstivhet, artritt, muskelsvakhet
	<i>Sjeldne</i>	Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet† (klassebivirkning for bisfosfonater)
	<i>Ikke kjent**</i>	Osteonekrose i kjeven (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter)
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige</i>	Forhøyet kreatinin i blodet, pollakisuri, proteinuri
	<i>Ikke kjent**</i>	Nedsatt nyrefunksjon. Sjeldne tilfeller av nyresvikt med behov for dialyse og sjeldne tilfeller med fatalt utfall hos pasienter med pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon eller andre risikofaktorer som høy alder, samtidig bruk av nyretoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling, eller dehydrering i perioden etter infusjonen, har blitt rapportert (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige</i>	Feber
	<i>Vanlige</i>	Influensalignende symptomer, frysninger, tretthet, asteni, smerte, sykdomsfølelse, reaksjoner på infusjonsstedet
	<i>Mindre vanlige</i>	Perifert ødem, tørste, akutfase-reaksjon, ikke-kardiale brystsmerte
	<i>Ikke kjent**</i>	Dehydrering sekundært til bivirkninger som feber, oppkast og diare
Undersøkelser	<i>Vanlige</i>	Forhøyet C-reaktivt protein
	<i>Mindre vanlige</i>	Redusert nivå av kalsium i blodet

Observert hos pasienter som samtidig bruker glukokortikoider.

* Kun vanlig ved Pagets bensykdom.

** Basert på rapporter etter markedsføring. Frekvens kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data.

† Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Klasseeffekter:

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har blitt assosiert med nedsatt nyrefunksjon, manifestert som forverret nyrefunksjon (det vil si økt serumkreatinin), og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt. Nedsatt nyrefunksjon er observert etter administrering av zoledronsyre. Dette gjelder særlig pasienter som allerede har nedsatt nyrefunksjon, eller de som har andre risikofaktorer (f.eks. høy alder, onkologipasienter som får kjemoterapi, samtidig behandling med nyretoksiske legemidler, samtidig behandling med diuretika, alvorlig dehydrering). Flesteparten av disse pasientene fikk en 4 mg dose hver 3.-4. uke, men symptomene har blitt observert hos pasienter etter én enkelt administrering.

I kliniske studier på osteoporose har endringene i kreatininclearance (målt årlig før dosering) og forekomst av nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon over tre år vært sammenlignbare for både Aclasta- og placebogruppen. En forbigående økning i serumkreatinin ble observert innen 10 dager hos 1,8 % av pasientene som fikk Aclasta versus 0,8 % av pasientene som fikk placebo.

Hypokalsemi

I kliniske studier på osteoporose hadde ca. 0,2 % av pasientene merkbar reduksjon i serumkalsiumnivå (mindre enn 1,87 mmol/l) etter administrering av Aclasta. Det ble ikke observert noen tilfeller av symptomatisk hypokalsemi.

I studiene på Pagets bensykdom ble symptomatisk hypokalsemi observert hos ca. 1 % av pasientene, hvorav alle restituerte.

Laboratorieundersøkelser viste at 2,3 % av pasientene som ble behandlet med Aclasta i en stor klinisk studie fikk et forbigående, asymptomatisk kalsiumnivå som var lavere enn normalt referanseområde (mindre enn 2,10 mmol/l), sammenlignet med 21 % av pasientene som ble behandlet med Aclasta i studiene på Pagets bensykdom. Frekvensen av hypokalsemi var mye lavere ved de påfølgende infusjonene.

Alle pasienter fikk tilstrekkelig tilskudd av vitamin D og kalsium i studien på postmenopausal osteoporose, i studien på forebygging av kliniske frakturer etter hoftefraktur og i studiene på Pagets bensykdom (se også pkt. 4.2). I studien på forebygging av kliniske frakturer etter hoftefraktur ble ikke vitamin D-nivået undersøkt rutinemessig, men flesteparten av pasientene fikk en startdose vitamin D i forkant av administreringen av Aclasta (se pkt. 4.2).

Lokale reaksjoner

I en stor klinisk studie ble det rapportert om lokale reaksjoner på infusjonsstedet (0,7 %), slik som rødhet, hevelse og/eller smerte, etter administrering av zoledronsyre.

Osteonekrose i kjeven

Det er rapportert om mindre vanlige tilfeller av osteonekrose (fortrinnsvis i kjeven), hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med bisfosfonater, inkl. zoledronsyre. Mange av disse pasientene viste tegn til lokal infeksjon, inkludert osteomyelitt, og de fleste tilfellene er rapportert hos kreftpasienter etter tanntrekking eller annen tannkirurgi. Kreftdiagnose, annen behandling (f.eks. kjemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider), andre alvorlige sykdomstilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon, underliggende dental sykdom) er veldokumenterte risikofaktorer for utvikling av osteonekrose i kjeven. Selv om noen årsakssammenheng ikke er fastslått, bør tannkirurgiske inngrep unngås da tilhelningen etter inngrepet kan forlenges (se pkt. 4.4). I en stor klinisk studie med 7736 pasienter ble osteonekrose i kjeven rapportert hos én pasient som fikk Aclasta og én pasient som fikk placebo. Begge pasientene ble restituert.

4.9 Overdosering

Klinisk erfaring med akutt overdosering er begrenset. Pasienter som har fått høyere doser enn det som anbefales bør overvåkes nøye. Hvis klinisk signifikant hypokalsemi oppstår etter overdosering, kan dette reverseres ved tilførsel av oralt kalsium og/eller intravenøs infusjon av kalsiumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med effekt på benstruktur og mineralisering, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08.

Virkemekanisme

Zoledronsyre tilhører klassen nitrogenholdige bisfosfonater og virker hovedsakelig på ben. Zoledronsyre hemmer osteoklastmediert benresorpsjon.

Farmakodynamiske effekter

Bisfosfonatenes selektive virkning på ben er basert på den høye affiniteten til mineralisert ben.

Det viktigste molekylære målet for zoledronsyre i osteoklastene er enzymet farnesylpyrofosfatsyntase. Den langvarige effekten av zoledronsyre skyldes den høye bindingsaffiniteten til det aktive setet til farnesylpyrofosfat-syntase (FPP-syntase) og dens sterke bindingsaffinitet til benmineral.

Behandling med Aclasta reduserte hurtig hastigheten av benomsetning fra forhøyet postmenopausal nivå, med nadir for resorpsjonsmarkører observert på dag 7 og for vekstmarkører i uke 12. Deretter stabiliserte benmarkørene seg innen det premenopausale området. Det var ingen progressiv reduksjon i markører for benomsetning ved gjentatt årlig dosering.

Klinisk effekt ved behandling av postmenopausal osteoporose (PFT)

Effekt og sikkerhet av Aclasta 5 mg, gitt én gang årlig i 3 påfølgende år, ble vist hos postmenopausale kvinner (7736 kvinner i alderen 65–89 år) med enten: benmineraltetthet (BMD) i lårhals med en T-score $\leq -1,5$ samt minimum 2 milde eller 1 moderat eksisterende vertebral fraktur; eller BMD i lårhals med T-score $\leq -2,5$, med eller uten tegn på eksisterende vertebral(e) fraktur(er). 85 % av pasientene hadde ikke fått behandling med bisfosfonat tidligere. Kvinner som ble undersøkt for forekomst av vertebrale frakturer fikk ikke annen osteoporosebehandling. Dette var tillatt for kvinner som ble undersøkt for hoftefrakturer og alle kliniske frakturer. Annen osteoporosebehandling inkluderte: kalsitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonerstatningsterapi, tibolon. Bruk av andre bisfosfonater var ikke tillatt. Alle kvinnene fikk 1000 til 1500 mg elementært kalsium og et tilskudd på 400 til 1200 IE vitamin D daglig.

Effekt på morfometriske vertebrale frakturer

Aclasta reduserte signifikant forekomsten av 1 eller flere vertebrale frakturer over tre år. Dette ble observert så tidlig som etter ett år (se Tabell 2).

Tabell 2 Sammenndrag av effekt på vertebrale frakturer etter 12, 24 og 36 måneder

Utfall	Aclasta (%)	Placebo (%)	Absolutt reduksjon i forekomst av frakturer % (KI)	Relativ reduksjon i forekomst av frakturer % (KI)
Minimum 1 ny vertebral fraktur (0-1 år)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Minimum 1 ny vertebral fraktur (0-2 år)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Minimum 1 ny vertebral fraktur (0-3 år)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

Pasienter i alderen 75 år og eldre som fikk Aclasta hadde en risikoreduksjon på 60 % for vertebrale frakturer sammenlignet med pasienter som fikk placebo (p<0,0001).

Effekt på hoftefrakturer

Aclasta viste en vedvarende effekt over 3 år som medførte reduksjon i risiko for hoftefrakturer på 41 % (95 % KI, 17 % til 58 %). Forekomsten av hoftefrakturer var 1,44 % hos pasienter som fikk Aclasta, sammenlignet med 2,49 % hos pasienter som fikk placebo. Risikoreduksjonen var 51 % hos pasienter som ikke hadde fått behandling med bisfosfonat tidligere og 42 % hos pasienter som fikk tillatelse til å bruke annen osteoporosebehandling samtidig.

Effekt på alle kliniske frakturer

Alle kliniske frakturer ble verifisert på grunnlag av radiografiske og/eller kliniske tegn. Et sammenndrag av resultatene er vist i Tabell 3.

Tabell 3 Sammenligning av behandlinger med hensyn til forekomst av viktige kliniske frakturvariabler over 3 år

Utfall	Aclasta (N=3,875) frekvens (%)	Placebo (N=3,861) frekvens (%)	Absolutt reduksjon i frakturfrekvens % (KI)	Relativ risikoreduksjon i forekomst av frakturer % (KI)
Alle kliniske frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**

Kliniske vertebrale frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Ikke-vertebrale frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*p-verdi <0,001, **p-verdi <0,0001 (1) Ekskl. fingre, tær og ansiktsfrakturer (2) Inkl. kliniske vertebrale frakturer i thorax- og lumbalregionen				

Effekt på benmineralitet (BMD)

Aclasta økte BMD signifikant i lumbalregionen, hofte og distale radius ved alle tidspunkter (6, 12, 24 og 36 måneder) sammenlignet med behandling med placebo. Behandling med Aclasta medførte en økning i BMD på 6,7 % i lumbalregionen, 6,0 % i hele hoften, 5,1 % i lårhals og 3,2 % i distale radius over 3 år sammenlignet med placebo.

Benhistologi

Benbiopsier ble hentet fra hoftekammen 1 år etter den tredje årlige dosen hos 152 postmenopausale pasienter med osteoporose som ble behandlet med Aclasta (N=82) eller placebo (N=70). Histomorfometriske analyser viste en reduksjon i benomsetningen på 63 %. Osteomalasi, benmargfibrose eller ikke-spongiøst benvev ble ikke funnet hos pasienter som fikk Aclasta. Merking med tetracyclin var påviselig hos alle bortsett fra én av 82 biopsier fra pasienter som hadde fått Aclasta. Mikrocomputertomografi-analyser (μ CT-analyser) viste en økning i trabekulært benvolum og konservering av trabekulær benarkitektur hos pasienter som fikk Aclasta sammenlignet med placebo.

Markører for omsetning av ben

Benspesifikk alkalisk fosfatase (BSAP), serum N-terminalt propeptid av type I-kollagen (P1NP) og serum beta-C-telopeptider (b-CTX) ble undersøkt regelmessig i undergrupper med 517 til 1246 pasienter i løpet av studien. Behandling med én årlig dose på 5 mg Aclasta reduserte BSAP signifikant med 30 % ved 12 måneder sammenlignet med baseline. Nivået ble opprettholdt på 28 % under baseline ved 36 måneder. P1NP var signifikant redusert med 61 % under baseline ved 12 måneder, og var opprettholdt på 52 % under baseline ved 36 måneder. B-CTX var signifikant redusert med 61 % under baseline ved 12 måneder, og ble opprettholdt på 55 % under baseline ved 36 måneder. Markører for benomsetningen var innenfor det premenopausale området på slutten av hvert år gjennom hele perioden. Gjentatt dosering medførte ikke noen ytterligere reduksjon i markører for benomsetning.

Effekt på høyde

I den tre-årige osteoporosestudien ble stående høyde målt årlig ved bruk av et stadiometer. Aclasta-gruppen viste ca. 2,5 mm mindre høydereduksjon sammenlignet med placebo (95 % KI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Dager med uførhet

Aclasta reduserte signifikant gjennomsnittlig antall dager med begrenset aktivitet og dager i sengen på grunn av ryggsmertor med henholdsvis 17,9 dager og 11,3 dager sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig antall dager med begrenset aktivitet og dager i sengen på grunn av frakturer ble signifikant redusert med henholdsvis 2,9 dager og 0,5 dager sammenlignet med placebo (alle $p < 0,01$).

Klinisk effekt ved behandling av osteoporose hos pasienter med økt risiko for frakturer etter en nylig hoftefraktur (RFT)

Forekomst av kliniske frakturer, inkludert vertebrale, ikke-vertebrale og hoftefrakturer ble undersøkt hos 2127 menn og kvinner i alderen 50-95 år (gjennomsnittsalder 74,5 år) som nylig (i løpet av de siste 90 dager) hadde hatt en lavtraume hoftefraktur. Pasientene ble observert over en behandlingsperiode på gjennomsnittlig 2 år. Ca. 42 % av pasientene hadde en BMD i lårhals med T-score under -2,5 og ca. 45 % av pasientene hadde en BMD i lårhals med T-score over -2,5. Aclasta ble gitt én gang årlig, frem til at minimum 211 pasienter i studiepopulasjonen hadde fått påvist kliniske frakturer. Vitamin D-nivå ble ikke rutinemessig undersøkt, men flesteparten av pasientene fikk en startdose vitamin D (50 000-125 000 IE oralt eller intramuskulært) 2 uker før infusjonen. Samtlige deltagere fikk et daglig tilskudd av 1000 til 1500 mg elementært kalsium i tillegg til 800 til 1200 IE vitamin D. Nittifem prosent av pasientene fikk infusjonen to eller flere uker etter hofteoperasjonen, og median tidspunkt var omtrent seks uker etter hofteoperasjonen. Primær effektvariabel var forekomst av kliniske frakturer i løpet av studien.

Effekt på alle kliniske frakturer

Forekomst av viktige kliniske frakturvariabler er vist i Tabell 4

Tabell 4 Forekomst av viktige kliniske frakturvariabler ved ulik behandling

Utfall	Aclasta (N=1065) frekvens (%)	Placebo (N=1,062) frekvens (%)	Absolutt reduksjon i frakturfrekvens % (KI)	Relativ risikoreduksjon i forekomst av frakturer % (KI)
Alle klinisk frakturer (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Kliniske vertebrale frakturer (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Ikke-vertebrale frakturer (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*p-verdi <0,05, **p-verdi <0,01 (1) Ekskl. fingre, tær og ansiktsfrakturer (2) Inkl. kliniske vertebrale frakturer i thorax- og lumbalregionen				

Studien var ikke designet for å undersøke signifikante forskjeller når det gjaldt hoftefrakturer, men den observerte trenden var en reduksjon i antall nye hoftefrakturer.

Dødelighet (uansett årsak) var på 10 % (101 pasienter) i Aclasta-gruppen sammenlignet med 13 % (141 pasienter) i placebo-gruppen. Dette tilsvarer 28 % risikoreduksjon i dødelighet (uansett årsak) (p=0,01).

Forekomsten av forsinket tilheling av hoftefraktur var sammenlignbar mellom Aclasta (34 [3,2 %]) og placebo (29 [2,7 %]).

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

Aclasta-behandlingen i HORIZON-RFT-studien økte signifikant BMD i hele hoften og lårhalsen ved alle tidspunkter sammenlignet med placebo. Behandling med Aclasta medførte en økning i BMD på 5,4 % i hele hoften og 4,3 % i lårhals over 24 måneder sammenlignet med placebo.

Klinisk effekt hos menn

I HORIZON-RFT-studien ble 508 menn randomisert til studien og 185 pasienter fikk undersøkt sin BMD etter 24 måneder. For pasientene i Aclasta-gruppen ble det etter 24 måneder observert en signifikant økning i BMD på 3,6 % i hele hoften, tilsvarende de effekter som ble sett hos postmenopausale kvinner i HORIZON-PFT-studien. Studien hadde ikke nok statistisk styrke til å vise en reduksjon i antall kliniske frakturer hos menn; forekomsten av kliniske frakturer hos menn behandlet med Aclasta var 7,5 % sammenlignet med 8,7 % for placebo.

I en annen studie hos menn (studie CZOL446M2308) var en årlig infusjon med Aclasta ikke dårligere enn ukentlig alendronat med tanke på prosentvis endring av BMD i lumbalregionen etter 24 måneder i forhold til baseline.

Klinisk effekt ved osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling

Effekt og sikkerhet av Aclasta ved behandling og forebygging av osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, stratifisert, aktiv-kontrollert multisenter-studie med 833 menn og kvinner i alderen 18-85 år (gjennomsnittsalder for menn var 56,4 år; for kvinner 53,5 år) som ble behandlet med oral prednison (eller tilsvarende) i doser på >7,5 mg/dag. Pasientene ble stratifisert med hensyn på varighet av bruk av glukokortikoider før randomisering (≤3 måneder versus >3 måneder). Studien pågikk i ett år. Pasientene ble randomisert til enten en enkelt infusjon Aclasta 5 mg eller oral risedronat 5 mg daglig i ett år. Samtlige deltakere fikk et daglig tilskudd av 1000 mg elementært kalsium i tillegg til 400 til 1000 IE vitamin D. Man konkluderte med effekt dersom man kunne vise at Aclasta-behandlingen ikke ga mindre prosentvis endring av BMD i lumbalregionen enn risedronat, etter 12 måneder i forhold til baseline, i de to populasjonene som undersøkte henholdsvis behandling og forebygging. De fleste pasientene fortsatte behandlingen med glukokortikoider det året studien pågikk.

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

Økningen i BMD i lumbalregionen og lårhalsen etter 12 måneder var signifikant større i Aclasta-gruppen sammenlignet med risedronatgruppen (alle p<0,03). I pasientpopulasjonen som fikk glukokortikoider i mer enn 3 måneder før randomisering, økte Aclasta BMD i lumbalregionen med

4,06 % versus 2,71 % for risedronat (gjennomsnittlig forskjell: 1,36 % ; $p < 0,001$). I pasientpopulasjonen som fikk glukokortikoider i 3 måneder eller mindre før randomisering, økte Aclasta BMD i lumbalregionen med 2,60 % versus 0,64 % for risedronat (gjennomsnittlig forskjell: 1,96 % ; $p < 0,001$). Studien hadde ikke nok statistisk styrke til å vise en reduksjon i antall kliniske frakturer sammenlignet med risedronat. Forekomsten av frakturer for Aclasta-behandlede pasienter var 8 versus 7 for pasienter behandlet med risedronat ($p = 0,8055$).

Klinisk effekt ved behandling av Pagets bensykdrom

Aclasta ble undersøkt hos mannlige og kvinnelige pasienter over 30 år med primært mild til moderat Pagets bensykdrom bekreftet med røntgen (median nivå av serum alkalisk fosfatase var ved studiestart 2,6–3,0 ganger øvre grenseverdi for normalt aldersspesifikt referanseområde).

Effekten av én infusjon med 5 mg zoledronsyre sammenlignet med daglig behandling med 30 mg risedronat i 2 måneder, ble vist i 2 komparative studier med 6 måneders varighet. Etter 6 måneder viste Aclasta en terapeutisk respons på 96 % (169/176) og en normalisering av serum alkalisk fosfatase (SAP) på 89 % (156/176), sammenlignet med 74 % (127/171) og 58 % (99/171) for risedronat ($p < 0,001$ for alle).

I de samlede resultatene ble det observert at Aclasta og risedronat ga lik reduksjon av smerteintensitet og grad av smertepåvirkning i løpet av 6 måneder, sammenlignet med baseline.

Pasienter som ble klassifisert som respondere på slutten av den 6 måneder lange hovedstudien var egnet til å delta i en utvidet oppfølgingsperiode. I alt 143 pasienter som ble behandlet med Aclasta og 107 pasienter som ble behandlet med risedronat, ble inkludert i den forlengede observasjonsstudien. Etter en median oppfølgingsperiode på 18 måneder etter dosering vedvarte den terapeutiske responsen hos 141 pasienter som hadde fått Aclasta sammenlignet med 71 pasienter som hadde fått risedronat. Dette tilsvarer en reduksjon i risikoen for tilbakefall på 96 % for Aclasta sammenlignet med pasienter behandlet med risedronat.

Benhistologi ble evaluert hos 7 pasienter med Pagets bensykdrom 6 måneder etter behandling med 5 mg zoledronsyre. Resultat fra benbiopsier viste normalt benvev uten tegn til nedsatt remodellering av ben eller mineraliseringsdefekter. Disse resultatene var i samsvar med målinger av biokjemiske markører, som viser en normal benomsetning.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Aclasta i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for Pagets bensykdrom, osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer, osteoporose hos menn med økt risiko for frakturer og forebygging av kliniske frakturer etter en hoftefraktur hos menn og kvinner (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Doser på 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre gitt som enkle og multiple 5- og 15-minutters infusjoner til 64 pasienter, ga følgende farmakokinetiske data, som viste seg å være doseuavhengige.

Etter å ha igangsatt infusjonen med zoledronsyre, økte plasmakonsentrasjonene av virkestoffet raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon ble oppnådd i slutten av infusjonsperioden, etterfulgt av et raskt fall til < 10 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 4 timer og til < 1 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 24 timer, med en påfølgende lang periode med svært lav konsentrasjon som ikke oversteg 0,1 % av maksimal plasmakonsentrasjon.

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en tre-fasisk prosess: Rask bi-fasisk eliminering fra systemisk sirkulasjon, med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer, etterfulgt av en lang elimineringssfas med en terminal halveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Det var ingen akkumulering av virkestoffet i plasma etter multiple doser gitt hver 28. dag. De tidlige fordelingsfasene (α og β , med $t_{1/2}$ -verdiene over) indikerer antakelig hurtig opptak i ben og ekskresjon via nyrene.

Zoledronsyre metaboliseres ikke og utskilles uendret via nyrene. I løpet av de første 24 timene blir 39 ± 16 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten er hovedsaklig bundet til benvev. Dette opptaket i ben er felles for alle bisfosfonater og er antageligvis et resultat av den strukturelle likheten til pyrofosfat. Som med andre bisfosfonater er retensjonstiden for zoledronsyre i ben veldig lang. Dette frigis svært langsomt fra benvevet tilbake til den systemiske sirkulasjonen og elimineres via nyrene. Den totale clearance fra kroppen er $5,04 \pm 2,5$ l/time, uavhengig av dose og upåvirket av kjønn, alder, rase eller kroppsvekt. Inter- og intraindividuell variasjon i plasma clearance av zoledronsyre var henholdsvis 36 og 34 %. En økning i infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket en 30 % nedgang i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ikke effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid.

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler har blitt utført med zoledronsyre. Zoledronsyre metaboliseres ikke hos mennesker og har vist seg å ha liten eller ingen kapasitet som direkte og/eller irreversibel metabolismeavhengig hemmer av P450-enzymet. Det er derfor lite sannsynlig at zoledronsyre reduserer metabolsk clearance av substanser som metaboliseres via P450-enzymet. Plasmaproteinbindingen for zoledronsyre er ikke høy (ca. 43-55 %) og er uavhengig av konsentrasjonen av zoledronsyre. Interaksjoner som skyldes fortrenning av legemidler med høy grad av proteinbinding, er derfor ikke sannsynlig.

Spesielle populasjoner (se pkt. 4.2)

Den renale clearance av zoledronsyre var korrelert til kreatininclearance. Renal clearance utgjorde 75 ± 33 % av total kreatininclearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/min (varierte fra 22 til 143 ml/min) i de 64 pasientene som ble undersøkt. Det ble observert små økninger i $AUC_{(0-24t)}$ på ca. 30–40 % hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, og mangel på akkumulering av legemidler gitt som multiple doser, uavhengig av nyrefunksjon. Disse observasjonene indikerer at det ikke er nødvendig med dosejustering av zoledronsyre ved mild ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) og moderat nedsatt nyrefunksjon ned til kreatininclearance på 35 ml/min. Ettersom det kun foreligger begrenset informasjon vedrørende bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min), er det ikke mulig å gi doseanbefalinger hos denne pasientgruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Den høyeste ikke-letale intravenøse enkeltdose var 10 mg/kg kroppsvekt hos mus og 0,6 mg/kg kroppsvekt hos rotter. Ved enkeltdose infusjonsstudier med hund ble 1,0 mg/kg (6 ganger anbefalt terapeutisk eksponering hos mennesker basert på AUC), administrert i løpet av 15 minutter, godt tolerert og uten renal påvirkning.

Subkronisk og kronisk toksisitet

I intravenøse infusjonsstudier ble renal tolerabilitet av zoledronsyre hos rotte fastsatt ved administrering av 0,6 mg/kg gitt som 15-minutters infusjoner over et 3-dagers intervall, totalt 6 ganger (for en kumulativ dose som tilsvarer AUC-nivå omtrent 6 ganger human terapeutisk eksponering). Hos hunder ble fem 15-minutters infusjoner på 0,25 mg/kg administrert i 2–3 ukers intervaller (en kumulativ dose som tilsvarer 7 ganger human terapeutisk eksponering), godt tolerert. I intravenøse bolusstudier falt tolererbar dose i takt med økende studievarighet: Hos rotter og hunder ble daglige doser på henholdsvis 0,2 og 0,02 mg/kg godt tolerert i 4 uker. Ved 52 ukers administrering ble kun daglige doser på 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg godt tolerert hos henholdsvis rotter og hunder.

Gjentatt langtidsbehandling som gav kumulativ eksponering høyere enn maksimalt tilsiktet human eksponering, ga toksiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus og lever, og på administrasjonsstedet. Klinisk betydning av disse funnene er ukjent. De vanligste funnene i studier med gjentatt dosering var økt primær spongiosa i metafysene i de lange beina hos voksende dyr.

Dette ble observert ved nesten alle doser, et funn som gjenspeiler virkestoffets farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Reproduksjonstoksisitet

Teratologistudier ble gjort hos to arter, i begge tilfeller som subkutan administrasjon. Teratogenitet ble observert hos rotter ved doser $\geq 0,2$ mg/kg, i form av ytre og viscerale misdannelser, samt misdannelser i skjelettet. Dystoki ble observert ved den laveste dosen (0,01 mg/kg kroppsvekt) som ble undersøkt hos rotter. Det ble ikke observert noen teratogene eller embryoføtale effekter hos kaniner, til tross for at maternal toksisitet var betydelig ved 0,1 mg/kg på grunn av reduserte nivåer av serumkalsium.

Mutagenitet og karsinogenitet

Zoledronsyre var ikke mutagent i de utførte mutagenitetstestene. Karsinogenitetstester ga ingen holdepunkter for karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Natriumsitrat
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Legemidlet må ikke komme i kontakt med oppløsninger som inneholder kalsium. Aclasta må ikke blandes eller gis intravenøst sammen med noen andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske: 3 år

Etter åpning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet benyttes umiddelbart. Dersom preparatet ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaringstid og betingelser før anvendelse brukerens ansvar, og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2°C - 8°C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. For oppbevaringsbetingelser for legemidlet etter åpning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml oppløsning i en transparent plastflaske (sykloolefinpolymer) lukket med en fluorpolymerdekket propp av brombutylgummi og et flipplukk av aluminium/polypropylen.

Aclasta utleveres i pakninger som inneholder 1 flaske som enkeltpakning eller i flerpakninger bestående av 5 pakninger, hver av disse inneholder 1 flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.
Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/308/001/NO
EU/1/05/308/002/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. april 2005
Dato for siste fornyelse: 15. april 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Vedlegg II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH
RELEASE

- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT) må sørge for at opplæringsprogrammet implementert for den godkjente indikasjonen behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner og menn med økt risiko for frakturer, inkludert de som nylig har hatt en lavtraume hoftefraktur, utvides til forskrivere som potensielt vil forskrive ved den nye indikasjonen: behandling av osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling hos postmenopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer. Opplæringsprogrammet skal inneholde følgende:

- Opplæringsmaterieil til legen
- Informasjonspakke til pasienten

Opplæringsmateriellet til legen bør inneholde følgende hovedelementer:

- Preparatomtalen
- Et påminnelseskort med følgende nøkkelinformasjon:
 - Behov for å måle serumkreatinin før behandling med Aclasta
 - Anbefaling om ikke å bruke Aclasta hos pasienter med kreatininclearance <35 ml/min
 - Kontraindisert hos gravide og ammende kvinner på grunn av potensiell teratogenisitet
 - Behov for å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert
 - Behov for å infundere Aclasta sakte over en periode på minimum 15 minutter
 - Dosering én gang i året
 - Det anbefales tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D i forbindelse med administrering av Aclasta
 - Behov for tilstrekkelig fysisk aktivitet, et sunt kosthold og å unngå røyking
- Informasjonspakke til pasienten

Informasjonspakken til pasienten bør vedlegges og bør inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Pakningsvedlegg
- Kontraindisert hos gravide og ammende kvinner
- Behov for tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D, tilstrekkelig fysisk aktivitet, et sunt kosthold og å unngå røyking
- Viktige tegn og symptomer på bivirkninger
- Informasjon om når en skal rådføre seg med helsepersonell

• ANDRE VILKÅR

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at et legemiddelovervåkningssystem, presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan

Innehaver av markedsføringstillatelsen forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning slik det er beskrevet i legemiddelovervåkningsplanen, som er en del av den omforente risikohåndteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) versjon 006, presentert i Modul 1.8.2 i søknaden om markedsføringstillatelse samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av CHMP.

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MT) skal sende inn en oppdatert risikohåndteringsplan som tar med "atypiske lårbensbrudd" som en potensiell risiko. Risikohåndteringsplanen skal være innsendt innen den 6. oktober 2011.

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal enhver oppdatert RMP sendes inn på samme tidspunkt som den påfølgende Periodic Safety Update Report (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra European Medicines Agency

Vedlegg III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (MED "BLUE BOX") FOR ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning
Zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver flaske på 100 ml inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
1 flaske inneholder 100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Etter åpning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham

West Sussex, RH12 5AB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/308/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT FOR ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning
Zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
1 flaske - 100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Etter åpning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/308/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DELPAKNING**YTTERKARTONG FOR DELPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning
Zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver flaske på 100 ml inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
1 flaske inneholder 100 ml
Del av en multipakning bestående av 5 flasker, hver flaske inneholder 100 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Etter åpning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road

Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/308/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DELPAKNING**FLASKEETIKETT FOR DELPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning
Zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 flaske - 100 ml

Del av en multipakning bestående av 5 flasker, hver flaske inneholder 100 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk.

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Etter åpning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/308/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTTERKARTONG PÅ MULTIPAKNING (INKLUDERT "BLUE BOX")

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning
Zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver flaske på 100 ml inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
Multipakning bestående av 5 flasker, hver flaske inneholder 100 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Etter åpning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road

Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/308/002/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning Zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aclasta er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du får Aclasta
3. Hvordan Aclasta gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aclasta
6. Ytterligere informasjon

1. HVA ACLASTA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Aclasta inneholder virkestoffet zoledronsyre. Aclasta tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater og brukes i behandlingen av kvinner etter overgangsalderen og menn med osteoporose, eller osteoporose forårsaket av behandling med steroider og ved Pagets bensykdom.

Osteoporose

Osteoporose er en sykdom som innebærer at benvevet blir tynnere og svakere. Det er vanlig hos kvinner etter overgangsalderen, men kan også forekomme hos menn. Ved overgangsalderen slutter kvinnens eggstokker å produsere det kvinnelige hormonet østrogen som medvirker til å beholde et friskt benvev. Etter overgangsalderen reduseres benmassen, og benvevet blir svakere og er mer utsatt for brudd. Osteoporose kan også oppstå hos menn og kvinner som følge av langtidsbruk av steroider, noe som kan påvirke benstyrken. Mange pasienter med osteoporose har ingen symptomer, men har likevel en risiko for benbrudd fordi osteoporosen har gjort benvevet svakere. Reduserte nivåer av sirkulerende kjønnshormoner i kroppen, hovedsakelig østrogen som dannes fra androgener, spiller også en rolle for det gradvise tapet av benvev som observeres hos menn. Aclasta styrker benvevet hos både kvinner og menn og gjør det derfor mindre utsatt for brudd. Aclasta brukes også hos pasienter som nylig har brukket hoften ved et uhell som feks. et fall, og som derfor har risiko for senere benbrudd.

Pagets bensykdom

Det er normalt at gammelt benvev fjernes og erstattes av ny bensubstans. Prosessen kalles remodellering. Ved Pagets bensykdom er remodelleringen for rask og nytt ben dannes på en uorganisert måte, noe som gjør det svakere enn normalt. Dersom sykdommen ikke behandles, kan misdannelser og smerter i skjelettet oppstå, og benbrudd kan forekomme. Aclasta virker ved å normalisere remodelleringsprosessen, sikrer at normalt ben dannes, og gjenoppretter dermed benstyrken.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU FÅR ACLASTA

Følg alle instruksjoner fra legen din nøye før du får Aclasta.

Du må ikke få Aclasta

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater eller et av de andre innholdsstoffene i Aclasta.
- dersom du har hypokalsemi (dvs. for lavt kalsiumnivå i blodet).
- dersom du er gravid.
- dersom du ammer.

Vis forsiktighet ved bruk av Aclasta

Fortell legen din før du får Aclasta:

- hvis du blir behandlet med Zometa, som inneholder samme virkestoff som Aclasta.
- hvis du har eller har hatt nyreproblemer.

- hvis du er forhindret fra å ta et daglig kalsiumtilskudd.
- hvis du har fått fjernet noen eller alle biskjoldbruskkjertlene i halsen kirurgisk.
- hvis du har fått fjernet deler av tarmene.

Før du blir behandlet med Aclasta må du fortelle legen dersom du har (eller har hatt) smerter, hevelser eller nummenhet i tannkjøttet og/eller kjeven, dersom kjeven din føles tung eller dersom du har mistet en tann. Fortell tannlegen din at du behandles med Aclasta før du starter tannbehandling eller skal gjennomgå en tannoperasjon.

Bruk av Aclasta hos barn

Aclasta anbefales ikke til noen under 18 år. Bruk av Aclasta hos barn og ungdom er ikke undersøkt.

Bruk av andre legemidler sammen med Aclasta

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Det er spesielt viktig at legen vet om alle legemidlene du bruker, spesielt dersom du bruker legemidler som er kjent for å kunne skade nyrene (feks. aminoglykosider) eller diuretika ("vanndrivende") som kan føre til uttørring/dehydrering.

Inntak av Aclasta sammen med mat og drikke

Sørg for at du drikker tilstrekkelig væske (minimum ett eller to glass) før og etter behandlingen med Aclasta, slik som legen din sier. Dette vil hjelpe deg å forhindre dehydrering. Du kan spise normalt de dagene du får Aclasta. Dette er spesielt viktig for pasienter som bruker diuretika ("vanndrivende") og hos eldre pasienter.

Graviditet og amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon vedrørende bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist skader på foster eller avkom (reproduksjonstoksiske effekter). Det foreligger heller ingen informasjon vedrørende bruk av Aclasta hos ammende kvinner. Du skal ikke få Aclasta hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke få Aclasta hvis du ammer.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel mens du bruker Aclasta skal du ikke kjøre eller bruke maskiner. Vent til du føler deg bedre.

3. HVORDAN ACLASTA GIS

Følg nøye alle instruksjoner du får fra lege eller sykepleier. Kontakt lege eller sykepleier hvis du er usikker.

Legen din bør ta en blodprøve for å kontrollere nyrefunksjonen din (kreatininnivå) før hver dose Aclasta. Det er viktig at du drikker minst ett eller to glass væske (for eksempel vann) i løpet av få timer før du får Aclasta, som avtalt med lege eller sykepleier.

Osteoporose

Den vanlige dosen er 5 mg gitt av legen din eller en sykepleier som én enkeltinfusjon i en blodåre (vene). Infusjonen tar minimum 15 minutter.

Hvis du nylig har hatt et brudd i hoften, anbefales det at Aclasta gis to eller flere uker etter hofteoperasjonen.

Det er viktig at du tar tilskudd av kalsium og vitamin D (for eksempel tabletter) i henhold til anbefaling fra legen din.

Ved osteoporose virker Aclasta i 1 år. Legen din vil fortelle deg når du skal komme tilbake for å få neste dose.

Pagets bensyktom

Den vanlige dosen er 5 mg, gitt av legen din eller en sykepleier, som en enkeltinfusjon i en blodåre (vene). Infusjonen tar minimum 15 minutter. Aclasta kan virke i mer enn ett år, og legen din vil fortelle deg om du trenger flere behandlinger.

Legen kan anbefale deg å ta kalsium- og vitamin D-tilskudd (for eksempel tabletter) minimum de ti første dagene etter at du har fått Aclasta. Det er viktig at du følger dette rådet nøye slik at nivået av kalsium i blodet ikke blir for lavt (hypokalsemi) i tiden etter infusjonen. Legen vil informere om symptomer som er forbundet med hypokalsemi.

Dersom en dose Aclasta glemmes

Kontakt lege eller sykehuset så snart som mulig for å avtale en ny time.

Før Aclasta-behandlingen avsluttes

Dersom du vurderer å stoppe behandlingen med Aclasta, skal du møte opp til den neste avtalte timen og diskutere dette med legen din. Legen din vil gi deg råd og bestemme hvor lenge du bør behandles med Aclasta.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Aclasta forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. I de fleste tilfeller er det ikke nødvendig med noen spesifikk behandling.

Bivirkninger forekommer med en viss hyppighet, som er definert på følgende måte:

Svært vanlige:	forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere
Vanlige:	forekommer hos 1 til 10 av 100 brukere
Mindre vanlige:	forekommer hos 1 til 10 av 1000 brukere
Sjeldne:	forekommer hos 1 til 10 av 10 000 brukere
Svært sjeldne:	forekommer hos færre enn 1 av 10 000 brukere
Ikke kjent:	frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

Bivirkninger relatert til den første infusjonen er svært vanlig (oppstår hos mer enn 30 % av pasientene), men er mindre vanlig ved påfølgende infusjoner. De fleste av bivirkningene, slik som feber og frysninger, smerter i muskler eller ledd og hodepine, oppstår i løpet av de tre første dagene etter en dose Aclasta. Symptomene er vanligvis milde til moderate og opphører i løpet av tre dager. Legen din kan anbefale et mildt smertestillende middel som ibuprofen eller paracetamol for å lindre disse bivirkningene. Sannsynligheten for at du får disse bivirkningene med de påfølgende dosene Aclasta er lavere.

Svært vanlige bivirkninger

Feber

Vanlige bivirkninger

Hodepine, svimmelhet, kvalme, oppkast, diaré, muskelsmerter, smerter i skjelett og/eller ledd, smerter i rygg, armer eller ben, influensalignende symptomer (f.eks. tretthet, frysninger, ledd- og muskelsmerter), frysninger, tretthetsfølelse og manglende tiltakslust, svakhet, smerter, følelse av uvelhet, hudreaksjoner slik som rødhet, hevelse og/eller smerte på infusjonsstedet.

Hos pasienter med Pagets sykdom: symptomer på lite kalsium i blodet, slik som muskelkramper, nummenhet eller en kriblende følelse, spesielt i området rundt munnen.

Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) har blitt sett hos pasienter som får Aclasta mot osteoporose etter overgangsalderen. Det er foreløpig uklart om Aclasta forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må si fra til legen din hvis du opplever slike symptomer etter at du har fått Aclasta.

Mindre vanlige bivirkninger

Influensa, øvre luftveisinfeksjoner, redusert antall røde blodlegemer, redusert appetitt, søvnløshet, søvnighet som kan omfatte redusert årvåkenhet og oppmerksomhet, kriblende følelse eller nummenhet, ekstrem tretthet, skjelvinger, midlertidig bevisstløshet, øyefeksjon eller irritasjon eller betennelse med smerter og rødhet, lysfølsomme øyne, snurrende følelse, økt blodtrykk, rødming, hoste, kortpustethet, magebesvær, buksmerter, forstoppelse, munntørrhet, halsbrann, hudutslett, kraftig svetting, kløe, rødhet i huden, nakkesmerter, stivhet i muskler, skjelett og/eller ledd, hovne ledd, muskelkramper, skuldersmerter, smerter i brystmuskulaturen og brystkassen,

leddbetennelse, muskelsvakhet, unormale nyrefunksjonstester, unormalt hyppig vannlating, hevelser i hender, ankler eller føtter, tørste, tannpine, smaksforstyrrelser.

Andre bivirkninger som har blitt rapportert (hyppighet ikke kjent): alvorlige allergiske reaksjoner inkludert svimmelhet og pustevansker, hevelse i hovedsakelig ansikt og hals, redusert blodtrykk, smerte i munnen, tennene og kjeven, hevelse eller sår i munnen, nummenhet eller en følelse av tung kjeve, eller en tann som løsner, nyresykdom (f.eks. redusert urinproduksjon), dehydrering (uttørring) på grunn av bivirkninger som feber, oppkast og diare.

Uvanlige brudd i lårbenet kan oppstå i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter som har vært behandlet for osteoporose lenge. Ta kontakt med legen din dersom du merker smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken siden dette kan være tidlige tegn på et mulig lårbensbrudd.

Informér legen din dersom du merker noen av disse bivirkningene.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER ACLASTA

Legen din, apoteket eller sykepleier vet hvordan Aclasta skal oppbevares.

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Aclasta etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter Utløpsdato.
- Uåpnet flaske krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Etter at flasken er åpnet bør legemidlet brukes umiddelbart for å unngå forurensning med bakterier. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før bruk brukerens ansvar. Tiden bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2°C – 8°C. Den avkjølte oppløsningen bør nå romtemperatur før administrering.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Aclasta

- Virkestoff er zoledronsyre. Hver flaske med 100 ml oppløsning inneholder 5 mg vannfri zoledronsyre (som monohydrat).
1 ml oppløsning inneholder 0,05 mg zoledronsyre, (som monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Aclasta ser ut og innholdet i pakningen

Aclasta er en klar og fargeløs oppløsning. Den leveres i 100 ml plastflasker som en bruksklar infusjonsvæske. Den leveres i pakninger som inneholder 1 flaske som enkeltpakning eller i flerpakninger bestående av 5 pakninger. Hver av disse inneholder 1 flaske. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

INFORMASJON TIL HELSEPERSONELL

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell (se pkt. 3):

Hvordan tilberede og administrere Aclasta

- Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning er bruksklar.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes. Aclasta må ikke blandes eller gis intravenøst sammen med andre legemidler, og må gis gjennom en separat infusjonsslange ved konstant infusjonshastighet. Infusjonstiden må ikke være kortere enn 15 minutter. Aclasta må ikke komme i kontakt med oppløsninger som inneholder kalsium. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering. Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen. Infusjonen må gjennomføres i henhold til standard medisinsk praksis.

Oppbevaring av Aclasta

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Aclasta etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken.
- Uåpnet flaske krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Preparatet bør tas i bruk umiddelbart etter åpning for å unngå mikrobiell kontaminering. Dersom preparatet ikke benyttes umiddelbart, er oppbevaringstid og betingelser før anvendelse brukerens ansvar, og bør ikke overskride 24 timer ved 2°C - 8°C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.