

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aclasta 5 mg infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin pullo, jossa on 100 ml liuosta, sisältää tsoledronihappoa monohydraattina vastaten 5 mg tsoledronihappoa.

Jokainen ml liuksesta sisältää tsoledronihappoa monohydraattina vastaten 0,05 mg tsoledronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito

- postmenopausaalisilla naisilla
- aikuisilla miehillä

joilla on suurentunut murtumien riski, mukaan lukien potilaat, joilla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma.

Pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoito

- aikuisilla miehillä
- postmenopausaalisilla naisilla

joilla on suurentunut murtumien riski.

Pagetin luutaudin hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen Aclastan antoa. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) tai diureettihoitoa saavilla potilailla.

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Aclasta-hoidon yhteydessä.

Osteoporoosi

Postmenopausaalisen osteoporoosin, miesten osteoporoosin ja pitkäaikaiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa suositusannos on yksi 5 mg Aclasta-infusio laskimoon kerran vuodessa.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoä osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan Aclasta-hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Jos potilaalla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma, on suositeltavaa antaa Aclasta-infuusio vasta, kun lonkkamurtuman korjausleikkauksesta on kulunut vähintään kaksi viikkoa (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma, on suositeltavaa antaa hänelle 50 000–125 000 KY:n kyllästysannos D-vitamiinia suun kautta tai lihakseen ennen ensimmäistä Aclasta-infuusiota.

Pagetin tauti

Pagetin luutautia hoidettaessa Aclastaa saa määrätä vain Pagetin luutaudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Suositeltu annos on yksi 5 mg Aclasta-infuusio laskimoon. Erityisesti suositetaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan Aclastan annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hoidon uusiminen Pagetin luutautia sairastavilla potilailla: Hoitovasteen saavuttaneilla potilailla ensimmäistä Aclasta –hoitoa seuraa pitkä remissiovaihe. Uusintahoitona annetaan 5 mg Aclastalisäinfuusio laskimoon vuoden kuluttua ensimmäisestä hoidosta tai myöhemmin niille potilaille, joiden tauti uusiutuu. Pagetin taudin uusintahoidosta on rajallisesti tietoa (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Aclasta on vasta-aiheinen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 35 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa, koska biologinen hyötyosuus, jakautuminen ja poistuminen ovat samankaltaiset vanhemmilla ja nuoremmilla henkilöillä.

Pediatriset potilaat

Aclastan turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

Aclasta annetaan kerta-annoksena ja hitaalla, tasaisella nopeudella laskimoon käyttäen infuusiolaitetta, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Tietoa Aclasta-infuusiosta, ks. kohta 6.6.

Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Aclastalla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bisfosfonaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaan hypokalsemia (ks. kohta 4.4).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaistoiminta

Aclasta on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min), sillä tässä potilasryhmässä on kohonnut munuaisten toimintahäiriön riski.

Heikentynyttä munuaisten toimintaa on todettu Aclasta-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8), erityisesti niillä potilailla, joilla on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkeaineiden tai diureettien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5), tai joilla on esiintynyt kuivumista Aclasta-hoidon jälkeen. Potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintaa yhden antokerran jälkeen. Dialyysyä vaativaa tai kuolemaan johtanutta munuaisten vajaatoimintaa on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautia tai muiden yllämainittujen riskien yhteydessä.

Seuraavat varotoimenpiteet tulee ottaa huomioon munuaishaittojen riskin vähentämiseksi:

- Kreatiniinipuhdistuma lasketaan todellisen painon mukaan Cockcroft–Gaultin kaavalla ennen jokaista Aclasta-annosta.
- Ohimenevä seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Seerumin kreatiniinipitoisuuden seuranta tulisi harkita korkean riskin potilailla.
- Aclastaa tulee käyttää varoen samanaikaisesti muiden munuaistoimintaan mahdollisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).
- Potilaiden, erityisesti vanhuspotilaiden ja niiden, jotka saavat diureetteja, tulee olla asianmukaisesti nesteytettyjä ennen Aclasta-hoidon aloittamista.
- Aclasta kerta-annoksen ei tule ylittää 5 mg:a ja infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia (ks. kohta 4.2).

Hypokalsemia

Hypokalsemia on hoidettava riittävällä kalsiumin ja D-vitamiinin saannilla ennen Aclasta-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Muut mineraalimetabolian häiriöt on myös hoidettava tehokkaasti (esim. heikentynyt lisäkilpirauhastoiminta, häiriöt kalsiumin imeytymisessä suolistosta). Lääkäreiden tulee harkita näiden potilaiden kliinistä seuranta.

Kiihtynyt luun aineenvaihdunta on Pagetin luutaudille ominainen piirre. Koska tsoledronihappo vaikuttaa nopeasti luun aineenvaihduntaan, potilaalle saattaa kehittyä lyhytaikainen, joskus oireellinen hypokalsemia, joka on yleensä suurimmillaan ensimmäisen 10 päivän ajan Aclasta-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8).

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Aclasta hoidon yhteydessä. Lisäksi erityisesti suositetaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan Aclastan annon jälkeen (ks. kohta 4.2).

Potilaiden tulee olla tietoisia hypokalsemian oireista ja heitä tulee riittävästi kliinisesti seurata riskijakson aikana. Seerumin kalsiumpitoisuuden mittausta suositellaan Pagetin luutautia sairastavilla potilailla ennen Aclasta-infuusion antamista.

Bisfosfonaatteja (myös tsoledronihappoa) saavilla potilailla on toisinaan ilmoitettu vaikeaa ja joskus invalidisoivaa luu-, nivel- ja/tai lihaskipua (ks. kohta 4.8).

Leuan osteonekroosi (ONJ)

Leuan osteonekroosia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet Aclastaa (tsoledronihappo) osteoporoosin hoitoon (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittaminen tai uusiminen tulee siirtää myöhemmäksi potilailla, joilla on suun pehmytkudoksessa vaurioita, jotka eivät ole parantuneet. Potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, suositellaan hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla ja yksilöllistä hyöty-haitta-arviota ennen Aclasta-hoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

- Luun resorptiota estävän lääkkeen voimakkuusluokka (tehokkaammilla aineilla suurempi riski), antoreitti (parenteraalisesti annettavilla valmisteilla suurempi riski) ja luun resorptiota estävän lääkkeen kumulatiivinen annos.
- Syöpä, muut sairaudet (esim. anemia, hyytymishäiriö, infektio), tupakointi.
- Samanaikaiset hoidot: kortikosteroidit, kemoterapia, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito.
- Huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, huonosti istuva hammasproteesi, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaan poistot.

Kaikkia potilaita tulee rohkaista tsoledronihappohoidon aikana säilyttämään hyvä suuhygienia, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti suun alueella esiintyvistä oireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta, haavaumien parantumattomuudesta tai märkimisestä. Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa varoen ja niitä tulee välttää tsoledronihappohoitoa ennen ja jälkeen.

Hoitavan lääkärin ja leuan osteonekroosista asiantuntemusta omaavan hammaslääkärin tai hammaskirurgin tulee tehdä läheistä yhteistyötä hallintasuunnitelman laatimisessa potilaille, joille kehitty ONJ. Tsoledronihappohoidon tilapäistä keskeyttämistä tulee harkita kunnes tila korjautuu ja samanaikaiset riskitekijät on minimoitu tilanteissa, joissa se on mahdollista.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasitusmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämiss päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Yleistä

Hoidon jälkeisten oireiden ilmaantuvuutta Aclastan antoa seuraavien kolmen päivän aikana voidaan vähentää antamalla potilaalle parasetamolia tai ibuprofeenia pian Aclastan jälkeen.

Syöpäindikaatioita varten on olemassa muita valmisteita, jotka sisältävät tsoledronihappoa vaikuttavana aineenaan. Aclasta-hoitoa saavia potilaita ei samanaikaisesti saa hoitaa edellä mainitun kaltaisilla valmisteilla eikä millään muulla bisfosfonaatilla, sillä tällaisten aineiden yhdistelmien vaikutuksia ei tunneta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 ml:n Aclasta-injektiopullo, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole tehty. Tsoledronihappo ei metaboloitu systeemisesti eikä se vaikuta ihmisen sytokromi P450 –entsyymeihin *in vitro* (ks. kohta 5.2). Koska tsoledronihappo sitoutuu vain vähäisessä määrin plasman proteiineihin (noin 43-55 %), runsaasti proteiineihin sitoutuvien lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Tsoledronihappo eliminoiduu erittymällä munuaisten kautta. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tsoledronihappoa yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat vaikuttaa merkittävästi munuaisten toimintaan (esim. aminoglykosidit tai diureetit, jotka saattavat aiheuttaa dehydraatiota) (ks kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeeminen altistus ensisijaisesti munuaisten kautta erittyville samanaikaisesti käytetyille lääkeaineille saattaa lisääntyä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Aclastaa ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille.

Raskaus

Aclasta on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Ei ole olemassa tarkkoja tietoja tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet tsoledronihapolla osoittavat reproduktiivista toksisuutta mukaan lukien epämuodostumat (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

Aclasta on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittyykö tsoledronihappo ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollista haitallista vaikutusta vanhempien ja F1 -sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tämä johti liioiteltuun farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsotaan liittyvän valmisteen aiheuttamaan, luuston kalsiumin vaihtuvuuden estosta johtuvaan tiineen rotan hypokalsemiaan, joka on bisfosfonaattien luokkavaikutus, sekä dystokiaan että ennen aikaiseen tutkimuksen lopetukseen. Niinpä näiden tulosten perusteella ei voida määrittää Aclastan todellista vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisissä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka saivat haittavaikutuksia, oli 44,7 % ensimmäisen, 16,7 % toisen ja 10,2 % kolmannen infuusion jälkeen. Yksittäisten haittavaikutusten ilmaantuvuudet ensimmäisen Aclasta-annoksen yhteydessä olivat: kuume (17,1 %), lihaskipu (7,8 %), influenssankaltainen sairaus (6,7 %), nivelkipu (4,8 %) ja päänsärky (5,1 %). Näiden haittojen ilmaantuvuus väheni tuntuvasti seuraavien vuosittaisten Aclasta-annosten yhteydessä. Haitat ilmaantuivat useimmiten Aclastan antoa seuraavien kolmen vuorokauden kuluessa. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita ja ne hävisivät kolmen vuorokauden kuluessa ilmaantumisestaan. Pienemmässä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia ehkäisevää estohoitoa, hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin (19,5 %:lla ensimmäisen infuusion, 10,4 %:lla toisen infuusion ja 10,7 %:lla kolmannen infuusion jälkeen).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

<i>Infektiot</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	Influenssa, nenänielun tulehdus
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	Anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Tuntematon**</i>	Yliherkkyysoireet, mm. harvinaisissa tapauksissa bronkospasmi, nokkosihottuma ja angioödeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset</i>	Hypokalsemia* Ruokahalun heikentyminen Hypofosfatemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus
<i>Hermosto</i>	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Päänsärky, heitehuimaus Letargia, parestesia, uneliaisuus, vapina, pyörtyminen, makuhäiriö
<i>Silmät</i>	<i>Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset Tuntematon**</i>	Silmän verekyys Sidekalvotulehdus, silmäkipu Uveiitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikalvotulehdus Skleriitti ja parophthalmia (silmaa ympäröivän sidekudoksen tulehdus)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	Kiertohuimaus
<i>Sydän</i>	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Eteisvärinä Sydämentykytys
<i>Verisuonisto</i>	<i>Melko harvinaiset Tuntematon**</i>	Hypertensio, punastuminen Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	Yskä, hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, refluksiesofagiitti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatulehdus [#]
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus

Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleiset</i>	Lihaskipu, nivelkipu, luukipu, selkäkipu, raajakipu
	<i>Melko harvinaiset</i>	Niskakipu, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristukset, tuki- ja liikuntaelimestön rintakipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus, lihasheikkous
	<i>Harvinaiset</i>	Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat† (bisfosfonaattien luokkavaikutus)
	<i>Hyvin harvinaiset</i>	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
	<i>Tuntematon**</i>	Leuan osteonekroosi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinaiset</i>	Veren kreatiniiniarvojen kohoaminen, tiheä virtsaisuus (pollakisuria), proteinuria
	<i>Tuntematon**</i>	Munuaisten toiminnan heikkeneminen. Dialyysia vaativaa tai kuolemaan johtaneita munuaisten toimintahäiriöitä on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautia tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkkeiden tai diureettien samanaikainen käyttö, tai joilla on esiintynyt kuivumista infuusionannon jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleiset</i>	Kuume
	<i>Yleiset</i>	Influenssankaltainen sairaus, vilunväreet, väsymys, heikotus, kipu, huonovointisuus, infuusiokohdan reaktio
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ääreisosien turvotus, jano, akuutin vaiheen reaktio, ei-sydänperäinen rintakipu
	<i>Tuntematon**</i>	Kuivuminen liittyen annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin
Tutkimukset	<i>Yleiset</i>	C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen
	<i>Melko harvinaiset</i>	Alentunut kalsiumpitoisuus

Havaittu potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti glukokortikosteroideja.

* Yleinen vain Pagetin luutaudissa.

** Perustuu markkinoilletulon jälkeisiin raportteihin. Saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin.

† Havaittu markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Eteisvärinä

HORIZON-nimisessä pivotaalisessa murtumatutkimuksessa [Pivotal Fracture Trial; PFT] (ks. kohta 5.1) eteisvärinän kokonaisesiintyvyys oli Aclastaa saaneilla potilailla 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavia eteisvärinähaittatapahtumia esiintyi useammin Aclasta-potilailla (1,3 %) (51/3 862) kuin lumelääkepotilailla (0,6 %) (22/3 852).

Eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen taustalla olevaa mekanismia ei tunneta.

Osteoporoositutkimuksissa (PFT, HORIZON – Murtumien uusiutumistutkimus [Recurrent Fracture Trial; RFT]) eteisvärinän yhteenlaskettu kokonaisesiintyvyys oli samaa luokkaa Aclasta-ryhmässä (2,6 %) ja lumelääkeryhmässä (2,1 %). Vakavien eteisvärinähaittatapahtumien yhteenlasketut esiintyvyydet olivat 1,3 % Aclasta-ryhmässä ja 0,8 % lumelääkeryhmässä.

Luokkavaikutukset

Munuaisten vajaatoiminta

Tsoledronihapon käyttöön on liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, joka on ilmentynyt munuaistoiminnan heikentymisenä (esim. seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen) ja harvinaisissa tapauksissa akuuttina munuaisten vajaatoimintana. Munuaisten vajaatoimintaa on todettu tsoledronihapon annon jälkeen, erityisesti potilailla, joilla jo ennestään on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla oli ylimääräisiä riskitekijöitä (esim. korkea ikä, kemoterapiaa saavat syöpäpotilaat, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, diureettien samanaikainen käyttö, vaikea-asteinen dehydraatio) ja joista valtaosa sai 4 mg annoksen 3–4 viikon välein, mutta sitä on todettu myös yhden antokerran jälkeen.

Kreatiniinipuhdistuman muutokset (arvot mitattiin kerran vuodessa ennen lääkkeenantoa) ja munuaisten toimintahäiriöiden ja vajaatoiminnan esiintyvyydet Aclasta-ryhmässä ja lumeryhmässä olivat vertailukelpoisia kolmen vuoden tutkimusjakson ajan kliinisissä osteoporoositutkimuksissa. 1,8 %:lla Aclasta-hoitoa saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ilmeni 10 vuorokauden sisällä ohimenevää seerumin kreatiniiniarvojen nousua.

Hypokalsemia

Kliinisissä osteoporoositutkimuksissa noin 0,2 %:lla potilaista havaittiin Aclastan annon jälkeen huomattavaa seerumin kalsiumarvon laskua (alle 1,87 mmol/l). Hypokalsemian ei kuitenkaan todettu aiheuttaneen oireita yhdellekään potilaalle.

Pagetin luutautia koskeneissa tutkimuksissa oireista hypokalsemiaa todettiin noin 1 %:lla potilaista. Kaikki potilaat toipuivat.

Ohimenevä oireeton laboratoriolöydökseen perustuva kalsiumpitoisuuksien lasku alle viitearvon (< 2,1 mmol/l) ilmeni 2,3 %:lla Aclastalla hoidetuista potilaista eräessä laajassa kliinisessä tutkimuksessa verrattuna Pagetin luutauti –tutkimusten 21 %:in. Seuraavien infuusioiden yhteydessä hypokalsemian esiintyvyys oli paljon pienempi.

Kaikki postmenopausaaliseen osteoporoositutkimukseen, lonkkamurtuman jälkeisten kliinisten murtumien ehkäisy tutkimukseen ja Pagetin luutautitutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat asianmukaista D-vitamiinilisää ja kalsiumlisää (ks. myös kohta 4.2). Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin kliinisten murtumien ehkäisyä äskettäisen lonkkamurtuman jälkeen, ei mitattu rutiininomaisesti D-vitamiiniarvoja. Valtaosa potilaista sai kuitenkin kyllästysannoksen D-vitamiinia ennen Aclastan antoa (ks. kohta 4.2).

Paikallisreaktiot

Eräessä laajassa kliinisessä tutkimuksessa tsoledronihapon annon jälkeen ilmoitettiin paikallisia infuusiokohdan reaktioita kuten punoitusta, turvotusta ja/tai kipua (0,7 %:lla potilaista).

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu enimmäkseen syöpäpotilailla, joita on hoidettu lääkevalmisteilla, jotka estävät luun resorptiota (mukaan lukien tsoledronihappo) (ks. kohta 4.4). Eräässä laajassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 7736 potilasta, todettiin leuan osteonekroosia yhdellä Aclasta-hoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla. Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu Aclastan markkinoille tulon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutista yliannostuksesta on rajallista kliinistä kokemusta. Suositeltua suuremman annoksen saaneita potilaita tulee tarkkailla huolellisesti. Yliannostuksen aiheuttama kliinisesti merkittävä hypokalsemia voidaan hoitaa suun kautta annettavalla kalsiumilla ja/tai laskimon sisäisellä kalsiumglukonaatti-infusiolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatti, ATC-koodi: M05BA08

Vaikutusmekanismi

Typeä sisältäviin bisfosfonaatteihin kuuluva tsoledronihappo vaikuttaa ensisijaisesti luuhun. Se estää osteoklastien välittämää luun hajoamista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bisfosfonaattien selektiivinen luuvaikutus perustuu niiden voimakkaaseen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun.

Tsoledronihapon pääasiallinen molekyylikohde osteoklastissa on farnesyylipyrofosfaattisyntetaasi. Tsoledronihapon pitkä vaikutusaika johtuu siitä, että se sitoutuu suurella affiniteetillä farnesyylipyrofosfaattisyntetaasin (FPP) aktiiviseen kohtaan ja voimakkaasti luun mineraaleihin.

Aclasta-hoito hidasti nopeasti luun kohonnutta postmenopausaalista metaboliaa; luun resorption merkkiaineiden nadiiri todettiin 7 vuorokauden kohdalla ja luunmuodostuksen merkkiaineiden nadiiri 12 viikon kohdalla. Tämän jälkeen merkkiaineiden pitoisuudet tasaantuivat menopaussia edeltäneisiin arvoihin. Kerran vuodessa toistettu lääkkeenanto ei johtanut luun metabolian merkkiaineiden progressiiviseen vähenemiseen.

Kliininen teho postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa (PFT)

5 mg annoksina kerran vuodessa kolmen perättäisen vuoden ajan annetun Aclastan teho ja turvallisuus on osoitettu postmenopausaalisilla naisilla (7 736 naista, ikä 65-89 vuotta), joilla oli jokin seuraavista: reisiluun kaulan mineraalitiheyden (BMD) T-arvo (score) $\leq -1,5$ ja vähintään kaksi lievää tai yksi keskivaikkea nikamamurtuma; tai reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-arvo $\leq -2,5$ eikä näyttöä aiemmista nikamamurtumista. 85 % potilaista ei ollut aiemmin saanut bisfosfonaatteja. Naisille, joilta arvioitiin myös nikamamurtumien esiintyvyys, ei annosteltu samanaikaisesti mitään muuta osteoporoosihoidoa. Muut osteoporoosihoidot sallittiin kuitenkin naisille, joilta arvioitiin vain lonkkamurtumien ja kaikkien kliinisten murtumien esiintyvyys. Muita samanaikaisia osteoporoosihoidoja olivat kalsitoniini, raloksifeeni, tamoksifeeni, hormonikorvaushoito ja tiboloni, mutta eivät muut bisfosfonaatit. Kaikki naiset saivat päivittäin 1 000-1 500 mg kalsiumlisän ja 400-1 200 KY D-vitamiinilisän.

Vaikutus morfometriisiin nikamamurtumiin

Aclasta vähensi merkittävästi nikamamurtumien esiintyvyyttä kolmen vuoden hoitajakson aikana, ja vaikutus oli havaittavissa jo vuoden kuluttua (ks. Taulukko 2).

Taulukko 2 Yhteenveto Aclastan vaikutuksesta nikamamurtumiin 12, 24 ja 36 kk kohdalla

Tulos	Aclasta (%)	Lumelääke (%)	Murtumien esiintyvyyden absoluuttinen väheneminen, % (luottamusväli)	Murtumien esiintyvyyden suhteellinen väheneminen, % (luottamusväli)
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-1 vuotta)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-2 vuotta)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-3 vuotta)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**

** p < 0,0001

Nikamamurtumien riski oli 60 % pienempi Aclasta-hoitoa saaneiden, 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmään (p<0,0001).

Vaikutus lonkkamurtumiin

Aclastalla osoitettiin jatkuva teho kolmen vuoden ajan, mikä johti lonkkamurtumariskin pienenemiseen 41 %:lla (95 % luottamusväli 17-58 %). Lonkkamurtumaprosentti oli Aclasta-hoitoa saaneilla potilailla 1,44 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 2,49 %. Riskin pieneneminen oli 51 % niillä potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin bisfosfonaatteja, ja 42 % niillä potilailla, jotka saivat käyttää samanaikaisesti muita osteoporoosihoidoja.

Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

Kaikki kliiniset murtumat vahvistettiin röntgenkuvauksilla ja/tai muun kliinisen näytön perusteella. Yhteenveto tuloksista on esitetty Taulukossa 3.

Taulukko 3 Hoitovertailu tärkeimpien kliinisiä murtumia kuvaavien muuttujien esiintyvyydestä 3 vuoden aikana

Tulos	Aclasta (N = 3 875) tapahtumat (%)	Lumelääke (N = 3 861) tapahtumat (%)	Murtumien absoluuttinen väheneminen, % (luottamusväli)	Murtumariskin suhteellinen väheneminen, % (luottamusväli)
Mikä tahansa kliininen murtuma (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliininen nikamamurtuma (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Muu kuin nikamamurtuma (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-arvo < 0,001; **p-arvo < 0,0001 (1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta (2) Myös rintarangan ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat				

Vaikutus luun mineraalitiheyteen (BMD)

Aclasta lisäsi lannerangan, lonkan ja varttinäluun distaalisen osan mineraalitiheyttä merkittävästi lumelääkettä paremmin kautta linjan (6, 12, 24 ja 36 kk kohdalla). Kolmen vuoden aikana Aclasta-hoito lisäsi lannerangan mineraalitiheyttä 6,9 %, lonkkaluiden mineraalitiheyttä 6,7 %, reisiluun kaulan mineraalitiheyttä 5,1 % ja varttinäluun distaalisen osan mineraalitiheyttä 3,2 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Luun histologia

152 postmenopausaalista ja Aclasta-hoitoa (N = 82) tai lumelääkettä (N = 70) saaneelta osteoporoosipotilaalta otettiin luubiopsia suoliluun harjasta, kun kolmannesta lääkeannoksesta oli kulunut vuosi. Histomorfometrinen analyysi paljasti, että luun aineenvaihdunta oli hidastunut 63 %. Aclasta-hoitoa saaneilla potilailla ei todettu lainkaan osteomalasiaa, luuydinfibroosia eikä hauraan luukudoksen ("woven bone") muodostusta. Aclasta-hoitoa saaneilta potilailta otettiin yhteensä 82 koepalaa, ja kaikissa paitsi yhdessä näkyi tetrasyklimerkintä. Mikrotietokonetomografia (μCT) paljasti, että Aclasta-hoitoa saaneiden potilaiden trabekulaarisen luun tilavuusosuus oli lisääntynyt ja sen rakenne oli säilynyt verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Luun aineenvaihdunnan merkkiaineet

Tutkimuksen aikana 517-1 246 potilaan alaryhmiltä määritettiin säännöllisesti luuspesifinen alkalinen fosfataasi (BSAP), seerumin tyypin 1 kollageenin N-terminaalinen propeptidi (PINP) ja seerumin beeta-C-telopeptidi (b-CTX). Kerran vuodessa annettava 5 mg Aclasta-annos oli pienentänyt BSAP-arvoa lähtöarvosta merkittävästi 30 % 12 kk kohdalla, ja 36 kk kohdalla BSAP oli edelleen 28 % alle lähtöarvon. PINP-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkittävästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 52 % alle lähtöarvon. B-CTX-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkittävästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 55 % alle lähtöarvon. Tutkimuksen aikana luun aineenvaihdunnan merkkiaineet olivat jokaisen vuoden lopussa menopaussia edeltäneissä arvoissa. Toistuva annostelu ei aiheuttanut lisäpudotusta aineenvaihdunnan merkkiaineisiin.

Vaikutus pituuteen

Kolme vuotta kestäneessä osteoporoositutkimuksessa potilaiden pituus (seistessä) tarkistettiin stadiometrillä kerran vuodessa, Aclasta-ryhmän potilaiden pituus lyheni keskimäärin 2,5 mm vähemmän kuin lumeryhmän potilaiden (95 % luottamusväli: 1,6-3,5 mm) [p < 0,0001].

Toimintarajoitusten esiintymisaika

Lumelääkkeeseen verrattuna Aclasta vähensi merkitsevästi päiviä, jolloin potilailla esiintyi selkävauriosta johtuvia toiminnanrajoituksia (17,9 päivällä) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa selkävaurin takia (11,3 päivällä). Lumelääkkeeseen verrattuna Aclasta vähensi merkitsevästi myös päiviä, jolloin potilailla esiintyi luunmurtumista johtuvia toiminnanrajoituksia (vähäneminen 2,9 vrk) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa luunmurtumien takia (vähäneminen 0,5 vrk) (kaikki $p < 0,01$).

Kliininen teho osteoporoosin hoidossa potilailla, joilla oli suurentunut murtumien riski äskettäisen lonkkamurtuman jälkeen (RFT)

Kliinisten murtumien (mm. nikamamurtumien, muiden kuin nikamamurtumien ja lonkkamurtumien) esiintyvyyttä arvioitiin 2 127:llä 50–95-vuotiaalla miehellä ja naisella (ikäkeskiarvo 74,5 v), joilla oli ollut hiljattain (edeltävien 90 vrk kuluessa) matalaenerginen lonkkamurtuma. Heitä seurattiin keskimäärin 2 vuoden ajan, jona aikana he saivat tutkimushoitoa (Aclasta). Noin 42 %:lla potilaista reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score oli alle -2,5, ja noin 45 %:lla potilaista reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score oli yli -2,5. Aclasta annettiin kerran vuodessa, kunnes vähintään 211:lle tutkimuspopulaatioon kuuluvalle henkilölle oli varmistetusti kehittynyt kliininen murtuma. D-vitamiiniarvoja ei määritetty rutiinomaisesti, mutta valtaosalle potilaista annettiin kyllästysannos D-vitamiinia (50 000–125 000 KY suun kautta tai lihakseen) 2 viikkoa ennen infuusiota. Kaikille tutkimukseen osallistuneille annettiin päivittäin 1 000–1 500 mg:n kalsiumlisä ja 800–1 200 KY:n D-vitamiinilisä. 95 % potilaista saivat infuusionsa kahden tai useamman viikon kuluttua lonkkamurtuman korjausleikkauksesta. Mediaaniaika infuusion antojankohdalle oli kuusi viikkoa lonkkamurtuman korjausleikkauksen jälkeen. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kliinisten murtumien esiintyvyys tutkimuksen aikana.

Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

Tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuus on esitetty Taulukossa 4.

Taulukko 4 Eri hoitojen vertailu tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuuden suhteen

Hoitotulos	Aclasta (N = 1 065) tapahtumaprosentti (%)	Lumelääke (N = 1 062) tapahtumaprosentti (%)	Murtumien määrän absoluuttinen pieneneminen, % (luottamusväli)	Murtumien suhteellisen riskin pieneneminen, % (luottamusväli)
Mikä tahansa kliininen murtuma (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliininen nikamamurtuma (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Muu kuin nikamamurtuma (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$
(1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta
(2) Kattoi myös rinta- ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat

Tutkimusta ei ollut suunniteltu mittaamaan merkitseviä eroja lonkkamurtumien määrissä, mutta tutkimuksessa havaittiin, että uusien lonkkamurtumien määrässä oli laskusuuntausta.

Aclasta-ryhmän kokonaiskuolleisuus oli 10 % (101 potilasta) ja lumeryhmän taas 13 % (141 potilasta). Kokonaiskuolleisuuden riski siis pieneni 28 % ($p = 0,01$).

Lonkkamurtuman hidastuneen paranemisen esiintyvyys oli samaa luokkaa sekä Aclasta-ryhmässä (34 [3,2 %]) että lumeryhmässä (29 [2,7 %]).

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

HORIZON-RFT-tutkimuksessa Aclasta-hoito suurensi merkitsevästi lonkan ja reisiluun kaulan luun kokonaismineraalitiheyttä kaikkina ajankohtina verrattuna lumelääkkeeseen. Aclasta-hoito johti luun mineraalitiheyden suurenemiseen 5,4 % koko lonkan alueella ja 4,3 % reisiluun kaulan alueella 24 kk:n aikana verrattuna lumelääkkeeseen.

Kliininen teho miehillä

HORIZON-RFT-tutkimukseen satunnaistettiin 508 miestä, ja 185 potilaan luun mineraalitiheys arvioitiin 24 kk:n kohdalla. 24 kk:n kohdalla todettiin, että koko lonkan luun mineraalitiheys oli suurentunut Aclasta-ryhmässä merkitsevästi, 3,6 %, samaan tapaan kuin HORIZON-PFT-tutkimukseen osallistuneilla postmenopausaalisilla naisilla. Tutkimusta ei oltu suunniteltu osoittamaan kliinisten murtumien vähenemistä miehillä. Kliinisten murtumien esiintyvyys oli 7,5 % Aclasta-ryhmään kuuluneilla miehillä ja 8,7 % lumelääkeryhmään kuuluneilla miehillä.

Toisessa miehillä tehdyssä tutkimuksessa (tutkimus CZOL446M2308) Aclasta-infuusio kerran vuodessa osoittautui vähintään yhtä hyväksi kuin viikoittaiset alendronaattiannokset, kun arviointiperusteena käytettiin lannerangan luun mineraalitiheyden prosentuaalista muutosta 24 kk:n kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen.

Kliininen teho pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvässä osteoporoosissa

Aclastan tehoa ja turvallisuutta pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa ja ennaltaehkäisyssä arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, ositetussa ja aktiivi-kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 833:lla 18-85 -vuotiaalla miehellä ja naisella (ikäkeskiarvo 56,4 v miehillä ja 53,5 v naisilla), joita hoidettiin suun kautta annostellulla > 7,5 mg:n päiväannoksella prednisonia (tai -ekvivalenttia). Potilaat ositettiin glukokortikoidikäytön kestoon suhteutettuna ennen satunnaistamista (≤ 3 kuukautta versus > 3 kuukautta). Tutkimus kesti yhden vuoden. Potilaat saivat joko kertainfuusion Aclasta 5 mg tai suun kautta risedronaattia 5 mg päivässä vuoden ajan. Kaikille tutkimukseen osallistuneille annettiin päivittäin 1 000 mg:n kalsiumlisä ja 400-1 000 KY:n D-vitamiinilisä. Tutkimuksen teho osoitettiin, jos hoidon voitiin todistaa sekventiaalisesti nostavan lannerangan luuntiheyttä 12 kk kohdalla vähintään yhtä paljon (non-inferior) kuin risedronaattihoidon, ottaen huomioon prosenttimuutokset verrattuna lähtötilanteeseen alaryhmissä eli hoitoryhmässä ja ennaltaehkäisyryhmässä. Suurin osa potilaista sai koko vuoden kestäneen tutkimuksen ajan glukokortikoidihoitoa.

Vaikutus luuntiheyteen (BMD)

Luuntiheyden nousu oli huomattavasti suurempi Aclasta-hoitoryhmässä lannerangassa ja reisiluunkaulassa 12 kk kohdalla verrattuna risedronaattiin (kaikki $p < 0,03$). Alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet glukokortikoidia pidempään kuin 3 kuukautta ennen satunnaistamista, Aclasta lisäsi lannerangan luuntiheyttä 4,06 % ja risedronaatti; 2,71 % (ero keskimäärin: 1,36 %; $p < 0,001$). Alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet glukokortikoidia 3 kuukautta tai vähemmän ennen satunnaistamista, Aclasta lisäsi lannerangan luuntiheyttä 2,6 % ja risedronaatti; 0,64 % (ero keskimäärin: 1,96 %; $p < 0,001$). Tutkimusta ei oltu suunniteltu osoittamaan kliinisten murtumien vähenemistä risedronaattiin verrattuna. Murtumien esiintyvyys oli Aclasta-potilasryhmässä 8 ja risedronaatti-potilasryhmässä 7 ($p=0,8055$).

Kliininen teho Pagetin luutaudin hoidossa

Aclastaa on tutkittu radiologisesti diagnosoituna yli 30-vuotiailla ensisijaisesti lievää tai keskivaikeaa Pagetin luutautia sairastavilla miehillä ja naisilla (mediaani S-AFOS tutkimuksen alussa 2,6–3,0 kertaa ikään suhteutettu normaalin vaihteluvälin maksimi).

Kahdessa kuuden kuukauden pituisessa tutkimuksessa verrattiin 5 mg tsoledronihappo -kertainfuusiota risedronaattiin, jota annettiin 30 mg päivittäin kahden kuukauden ajan. Kuuden kuukauden jälkeen, Aclastan terapeuttinen vaste oli 96 % (169/176) ja seerumin alkalisen fosfaatin arvojen (S-AFOS:in) normalisoituminen 89 % (156/176), risedronaatin vastaavien lukujen ollessa 74 % (127/171) ja 58 % (99/171) ($p < 0,001$).

6 kuukauden yhdistetyissä tuloksissa Aclastalla ja risedronaatilla oli yhtä suuri laskeva vaikutus kipua ja kivun vaikutusta kuvaaviin parametreihin suhteessa lähtötasoon.

Potilaat, joilla vaste todettiin kuuden kuukauden perustutkimuksen päätyttyä, saattoivat osallistua jatkotutkimukseen. Aclasta-valmisteella hoidetuista potilaista 153 ja risedronaatilla hoidetuista potilaista 115 osallistuivat jatkoseurantatutkimukseen. Annon jälkeisten 3,8 vuoden seurannan keskiarvot osoittavat, että niiden potilaiden osuus, jotka lopettivat seurantatutkimuksen jatko-osan uusintahoidon vuoksi (kliiniseen arvioon perustuen) oli korkeampi risedronaatilla hoidetuilla potilailla (48 potilasta, tai 41,7 %) verrattuna tsoledronihapolla hoidettuihin potilaisiin (11 potilasta, tai 7,2 %). Keskimääräinen aika ensimmäisestä hoidosta seurantatutkimuksen jatko-osan lopettamiseen Pagetin luutaudin uusintahoidon vuoksi oli pidempi tsoledronihapolla (7,7 vuotta) kuin risedronaatilla (5,1 vuotta) hoidetuilla potilailla.

Kuudella potilaalla, jotka saavuttivat terapeuttisen hoitovasteen 6 kuukautta Aclasta-hoidon jälkeen ja jotka myöhemmin kokivat taudin uusiutumisen seurantajakson jatko-osan aikana, uusintahoido Aclasta-valmisteella annosteltiin keskimääräisesti 6,5 vuotta ensimmäisen hoidon jälkeen. Viidellä kuudesta potilaasta oli S-AFOS viitealueen sisällä 6 kuukauden kohdalla (viimeinen eteenpäin viety seuranta; Last Observation Carried Forward, LOCF).

Luun histologia määritettiin seitsemällä Pagetin luutautia sairastavalla potilaalla kuuden kuukauden hoidon jälkeen annoksella 5 mg tsoledronihappoa. Luubiopsioissa luut osoittautuivat normaaleiksi eikä niissä todettu luunmuodostuksen heikkenemistä eikä mineralisaatiohäiriöitä. Tulokset olivat yhteneväiset luun aineenvaihdunnan normalisoitumista kuvaavien biologisten merkkiaineiden kanssa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Aclastan käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Pagetin luutaudissa, osteoporoosissa postmenopausaalisilla naisilla joilla on suurentunut murtumien riski, osteoporoosissa miehillä joilla on suurentunut murtumien riski, sekä kliinisten murtumien estossa lonkkamurtuman jälkeen miehillä ja naisilla (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Alla on esitetty 64 potilaan annoksesta riippumattomat farmakokineettiset tulokset kun tsoledronihappoa 2, 4, 8 ja 16 mg:n oli annettu kerran ja toistuvasti 5- ja 15-minuutin infuusioina.

Jakautuminen

Tsoledronihappoinfuusion aloituksen jälkeen vaikuttavan aineen plasmapitoisuudet nousivat nopeasti, huippupitoisuus saavutettiin infuusion lopussa ja sen jälkeen pitoisuus laski nopeasti alle 10 %:iin huippupitoisuudesta neljän tunnin kuluttua ja alle 1 %:iin 24 tunnin kuluttua. Tätä seurasi pitkä jakso, jolloin pitoisuudet olivat erittäin alhaiset jääden alle 0,1 % huippupitoisuudesta.

Eliminaatio

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se poistuu systeemisestä verenkierrosta nopeasti kahdessa vaiheessa; puoliintumisajat ovat $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso ja terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2\gamma}$ on 146 tuntia. Vaikuttavaa ainetta ei kertynyt plasmassa 28 päivän välein tapahtuvan toistuvan annon jälkeen. Ensimmäiset poistumisvaiheet (α ja β , $t_{1/2}$ -arvot edellä) edustavat oletettavasti aineen nopeaa sitoutumista luuhun ja erittymistä munuaisten kautta.

Tsoledronihappo ei metaboloidu vaan se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisen 24 tunnin aikana 39 ± 16 % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. Tämä luuhun sitoutuminen on yhteinen ominaisuus kaikille bisfosfonaateille ja on oletettavasti seurausta siitä, että ne ovat rakenteellisesti pyrofosfaatinanalogeja. Kuten muutkin bisfosfonaatit, tsoledronihappo sitoutuu luuhun hyvin pitkäksi aikaa. Luukudoksesta se vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Elimistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta $5,04 \pm 2,5$ l/h, eikä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Tsoledronihapon plasman puhdistuman vaihtelu yksilöiden kesken oli 36 % ja yksilön sisällä 34 %. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 % infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut plasman AUC:hen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole tehty tsoledronihapolla. Koska tsoledronihapon metaboloitumista ei tapahdu ihmisillä ja aineella on todettu olevan vähän tai ei lainkaan tehoa suoraan vaikuttavana ja/tai irreversiibelinä metaboliasta riippuvaisena P450-entsyymin estäjänä, on epätodennäköistä, että tsoledronihappo vähentäisi sytokromi P450-entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien aineiden puhdistumaa. Tsoledronihappo sitoutuu vain vähäisessä määrin plasman proteiineihin (noin 43-55 %) ja sitoutuminen on riippumaton tsoledronihappopitoisuudesta. Tästä syystä runsaasti proteiineihin sitoutuvien lääkevalmisteiden syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

Erityisryhmät (ks. kohta 4.2)

Munuaisten vajaatoiminta

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa, munuaispuhdistuman ollessa 75 ± 33 % kreatiniinipuhdistumasta. Keskiarvo 64 tutkitulla potilaalla oli 84 ± 29 ml/min (vaihteluväli 22–143 ml/min). Lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa todetut pienet 30–40 %:n nousut $AUC_{(0-24hr)}$ -arvoissa normaaliin munuaisten toimintaan verrattuna ja se, että lääke ei kerry toistuvissa annoksissa munuaisten toiminnasta riippumatta, viittaavat siihen, että lievässä ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) ja keskivaikeassa (kreatiniinipuhdistuma 35 ml/min asti) munuaisten vajaatoiminnassa tsoledronihapon annosta ei tarvitse muuttaa. Aclasta on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min), sillä tässä potilasryhmässä on kohonnut munuaisten toimintahäiriön riski.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Suurin ei-letaali kerta-annos laskimoon oli hiirellä 10 mg/kg ja rotalla 0,6 mg/kg. Koirilla tehdyissä 15 minuutin kerta-annosinfuusiotutkimuksissa 1,0 mg/kg (kuusi kertaa ihmiselle suositeltu hoitoaltistus AUC:n perusteella) oli hyvin siedetty eikä se vaikuttanut munuaisiin.

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Tsoledronihapon munuaissiedettävyyttä todettiin rotilla, joille oli annettu tsoledronihappoa laskimoon 0,6 mg/kg 15 minuutin infuusiona kuusi kertaa kolmen päivän välein (kumulatiivinen annos vastasi noin kuusinkertaisia AUC-tasoa ihmisen hoitotasoon verrattuna). Koirat puolestaan sietivät hyvin viisi 15 minuutin kestoista 0,25 mg/kg:n infuusiota 2–3 viikon välein (kumulatiivinen annos vastasi noin seitsemänkertaisia AUC-tasoa ihmisen hoitotasoon verrattuna). Laskimonsisäisissä bolustutkimuksissa annokset, jotka olivat hyvin siedettyjä, laskivat tutkimuksen keston myötä: rotilla annos 0,2 mg/kg/vrk ja koirilla annos 0,02 mg/kg/vrk oli hyvin siedetty neljän viikon ajan, mutta 52 viikkoa annettuna vastaavat annokset olivat vain 0,01 mg/kg ja 0,005 mg/kg.

Pitkään toistuva annostus kumulatiivisilla altistuksilla, jotka riittävästi ylittivät ihmisille tarkoitetun enimmäisannoksen, aiheutti toksikologisia vaikutuksia muissa elimissä, maha-suolikanava, maksa ja infuusiokohta mukaan lukien. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Yleisin havainto tutkimuksissa toistuvilla annoksilla oli primaarin hohkaluun lisääntyminen kasvavien eläinten pitkien luiden metafysialueilla lähes kaikilla annostasolla osoituksena yhdisteen farmakologisesta luun resorptiota estävästä aktiivisuudesta.

Lisääntymistoksisuus

Teratogeenisuustutkimuksia on suoritettu kahdella eläinlajilla ihon alle tapahtuvalla annostuksella. Teratogeenisuutta todettiin rotilla $\geq 0,2$ mg/kg:n annoksilla ja se ilmeni ulkoisina, viskeraalisina ja luuston epämuodostumina. Dystokiaa todettiin alhaisimmalla rotilla testatulla annostasolla (0,01 mg/kg). Teratogeenisuutta tai alkio/sikiötoksisuutta ei todettu kaniinilla, vaikka emoon kohdistuva toksisuus oli huomattava annostasolla 0,1 mg/kg alentuneen seerumin kalsiumtasojen vuoksi.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Mutageenisuuskokeiden perusteella tsoledronihappo ei ollut mutageeninen eivätkä karsinogeenisuustutkimukset viitanneet siihen, että tsoledronihappo olisi karsinogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Natriumsitraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia sisältäviin liuoksiin. Aclastaa ei saa sekoittaa tai antaa suoneen muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pullo: 3 vuotta

Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 ml:aa liuosta läpinäkyvässä muovisessa (syklo-olefiinipolymeeri) pullossa, jossa fluoropolymeeripäällysteinen bromobutylikumitulppa ja repäistävä alumiini/polypropyleenikorkki.

Aclastaa toimitetaan yhden pullon yksikköpakkauksissa tai kerrannaispakkauksissa, jotka sisältävät viisi pakkausta, joista jokainen sisältää yhden pullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen.

Jos liuos on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.
Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15. huhtikuuta 2005
Viimeinen uudistamispäivämäärä: 19. huhtikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKE-
VALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että koulutusohjelma päivitetään hyväksytyjen indikaatioiden: osteoporoosin hoito postmenopausaalisilla naisilla ja miehillä, joilla on suurentunut murtumien riski, mukaan lukien potilaat, joilla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma; ja pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoito miehillä ja postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suurentunut murtumien riski, osalta. Koulutuspakettiin tulee kuulua:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaan tietopaketti

Lääkärin koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat kohdat:

- Valmisteyhteenvedo
- Muistutuskortti, joka sisältää seuraavat keskeiset asiat:
 - Seerumin kreatiniinipitoisuus on laskettava todellisen painon mukaan Cockcroft–Gaultin kaavalla ennen jokaista Aclasta antoa
 - Aclasta on vasta-aiheinen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 35 ml/min
 - Aclasta on vasta-aiheinen raskaana oleville ja imettäville naisille mahdollisen teratogeenisyytensä vuoksi
 - Potilaan riittävä nesteytys on varmistettava etenkin, jos potilas on iäkäs tai saa diureettihoitoa
 - Aclasta tulee antaa yli 15 minuuttia kestäväenä hitaana infuusiona
 - Aclasta annetaan kerran vuodessa
 - Aclasta-hoidon yhteydessä suositellaan riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia
 - Ohjaus fyysiseen liikkumiseen, tupakoimattomuuteen ja terveelliseen ruokavalion noudattamiseen.
- Potilaan tietopaketti

Potilaan tietopaketin tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Tieto, että Aclasta on vasta-aiheinen vakavaa munuaistautia sairastaville potilaille
- Tieto, että Aclasta on vasta-aiheinen raskaana oleville ja imettäville naisille
- Tieto riittävän kalsium- ja D-vitamiinilisän, sopivan fyysisen liikkumisen, tupakoimattomuuden ja terveellisen ruokavalion noudattamisesta
- Keskeiset merkit ja oireet vakavista haittavaikutuksista
- Ohjeet, milloin potilaan tulee hakeutua terveydenhoitohenkilöstön hoitoon

Näiden lisäksi seuraavat dokumentit tulee sisällyttää potilaan tietopakettiin:

- Pakkausseloste
- Muistutuskortti potilaalle leuan osteonekroosista

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**PAHVIKOTELO (JOSSA ON SINISELLÄ KEHYSTETTY ALUE) YKSIKÖPAKATULLE
PAKKAUKSELLE**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aclasta 5 mg infuusioneste, liuos
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin 100 ml pullo sisältää tsoledronihappoa monohydraattina vastaten 5 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Yksi 100 ml:n pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/308/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aclasta 5 mg infuusioneste, liuos
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 pullo sisältää tsoledronihappoa monohydraattina vastaten 5 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/308/001

Yksikköpakkaus

EU/1/05/308/002

Kerrannaispakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

VÄLIPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO (ILMAN SINISELLÄ KEHYSTETTYÄ ALUETTA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aclasta 5 mg infuusioneste, liuos
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin 100 ml pullo sisältää tsoledronihappoa monohydraattina vastaten 5 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Yksi 100 ml:n pullo
Kuuluu kerrannaispakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/308/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT (MUKAAN LUKIEN SINISELLÄ KEHYSTETTY ALUE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aclasta 5 mg infuusioneste, liuos
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin 100 ml pullo sisältää tsoledronihappoa monohydraattina vastaten 5 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 5 pulloa, joista jokaisen tilavuus on 100 ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/308/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Aclasta 5 mg infuusioneste, liuos tsoledronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Aclasta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Aclastaa
3. Miten Aclastaa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aclastan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aclasta on ja mihin sitä käytetään

Aclasta sisältää vaikuttavana aineena tsoledronihappoa. Se kuuluu bisfosfonaattien lääkeryhmään ja sitä käytetään aikuisten miesten ja vaihdevuodet ohittaneiden naisten osteoporoosin hoitoon, tai tulehdusten hoitoon käytettävien kortikosteroidihoitojen aiheuttaman osteoporoosin hoitoon sekä Pagetin luutaudin hoitoon aikuisilla.

Osteoporoosi

Osteoporoosi on sairaus, jossa luut haurastuvat ja heikkenevät. Sitä esiintyy yleisesti naisilla vaihdevuosien jälkeen, mutta sitä voi esiintyä myös miehillä. Vaihdevuosien aikana naisen munasarjat lakkaavat tuottamasta naishormonia, estrogeenia, joka ylläpitää luiden kuntoa. Vaihdevuosien jälkeen luumassa pienenee, ja luut heikkenevät ja murtuvat helpommin kuin ennen. Osteoporoosia voi myös esiintyä miehillä ja naisilla pitkäaikaisen steroidien käytön johdosta, joka voi vaikuttaa luun lujuteen. Monilla potilailla ei ole lainkaan osteoporoosin oireita, mutta heillä on silti tavallista suurempi riski saada murtumia, sillä osteoporoosi on ehtinyt heikentää luita. Veren sukupuolihormonien (lähinnä androgeenistä muodostuvan estrogeenin) määrän väheneminen saa myös miesten luumassan pienemään, joskin hitaammin. Aclasta vahvistaa sekä miesten että naisten luuta ja ehkäisee näin murtumia. Aclastaa käytetään myös potilailla, jotka ovat murtaneet lonkkansa hiljattain vähäisen vamman kuten kaatumisen seurauksena ja ovat siksi alttiimpia uusille luunmurtumille.

Pagetin luutauti

Normaalisti vanha luu hajoaa ja korvautuu uudella luumateriaalilla. Tästä prosessista käytetään nimitystä uudelleenmuodostus. Pagetin luutaudissa luun uudelleenmuodostus on liian nopeaa ja uutta luuta muodostuu hallitsemattomasti. Tämä tekee luusta normaalia heikompaa. Ellei tautia hoideta, luut saattavat muuttua epämuodostuneeksi ja kipeytyä ja ne saattavat murtua. Aclastan vaikutuksesta luun uudelleenmuodostus palautuu normaaliksi, joka turvaa normaalin luun muodostumisen. Tästä syystä luu vahvistuu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Aclastaa

Noudata tarkoin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan ohjeita ennen kuin sinulle annetaan Aclastaa.

Sinulle ei saa antaa Aclastaa

- jos olet allerginen tsoledronihapolle, muille bisfosfonaateille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on hypokalsemia (eli veresi kalsiumtaso on liian alhainen).
- jos sairastat vakavaa munuaistautia.
- jos olet raskaana.
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Aclastaa:

- jos saat mitä tahansa muuta tsoledronihappoa sisältävää lääkettä, joka on myös Aclastan vaikuttava aine (tsoledronihappoa käytetään aikuispotilailla tiettyjen syöpätyyppien hoidossa ehkäisemään luustokomplikaatioita tai vähentämään kalsiumin määrää).
- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelma.
- jos et pysty ottamaan päivittäin kalsiumlisää.
- jos kaulassasi sijaitsevat lisäkilpirauhaset on poistettu kokonaan tai osittain leikkauksella.
- jos osia suolistostasi on poistettu.

Haittavaikutus, jota kutsutaan leuan osteonekroosiksi (ONJ) (luuvaurio leuassa) on raportoitu markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet Aclastaa (tsoledronihappo) osteoporoosin hoitoon. Leuan osteonekroosia voi ilmetä myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Leuan osteonekroosin kehittymisen estäminen on tärkeää, koska kyseessä on kivulias vaiva, jonka hoitaminen voi olla vaikeaa. Leuan osteonekroosin kehittymisen riskin pienentämiseksi on varotoimia, joita sinun tulee noudattaa.

Ennen kuin sinulle annetaan Aclastaa, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai hoitajalle, jos

- sinulla on ongelmia suun tai hampaiden kanssa kuten esim. huono hampaiden kunto, iensairaus tai suunniteltu hampaan poisto;
- et käy säännöllisesti tai et ole pitkään aikaan käynyt hammastarkastuksessa;
- tupakoit (sillä tämä saattaa lisätä hammasongelmien riskiä);
- olet aikaisemmin saanut bisfosfonaattihoitoa (käytetään luuhäiriöiden hoitoon tai estämiseen);
- käytät lääkkeitä, joita kutsutaan kortikosteroideiksi (esim. prednisoloni tai deksametasoni);
- sinulla on syöpä.

Lääkäri saattaa pyytää sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Aclasta-hoidon aloittamista.

Sinun tulee säilyttää hyvä suuhygienia (mukaan lukien säännöllinen hampaiden pesu) ja käydä säännöllisesti hammastarkastuksessa Aclasta-hoidon aikana. Jos käytät hammasproteesia, pidä huoli, että se istuu kunnolla. Jos saat hammashoitoja tai sinun on määrä mennä hammasleikkaukseen (esim. hampaan poisto), kerro siitä lääkärille ja kerro hammaslääkärille, että saat Aclasta-hoitoa. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkärin, jos sinulla on ongelmia suun tai hampaiden kanssa (esim. hampaiden heiluminen, kipu tai turvotus tai haavaumien parantumattomuus tai märkiminen) sillä ongelmat saattavat olla oire leuan osteonekroosista.

Seurantakokeet

Lääkäri teettää verikokeita tarkistaakseen munuaistesi toiminnan (veren kreatiniinipitoisuuden) ennen jokaista Aclasta-annosta. On tärkeää, että juot vähintään 2 lasillista nestettä (esim. vettä) muutaman tunnin sisällä ennen Aclastan antoa terveydenhuoltohenkilöstön ohjeiden mukaan.

Lapset ja nuoret

Aclastaa ei suositella alle 18-vuotiaille. Aclastan käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Aclasta

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkäriin on tärkeä tietää kaikista käyttämästäsi lääkkeistä, erityisesti jos käytät lääkkeitä, joiden tiedetään olevan haitallisia munuaisillesi (esim. aminoglykosideja) tai nesteenpoistolääkkeitä kuten diureetteja, jotka voivat aiheuttaa kuivumista.

Raskaus ja imetys

Sinulle ei saa antaa Aclastaa, jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja autoa tai käytä koneita ennen kuin olosi paranee, jos tunnet huimausta Aclasta-hoidon aikana.

Aclasta sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 ml:n Aclasta-injektiopullo, eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Aclastaa annetaan

Seuraa tarkasti kaikkia lääkärin tai hoitajan sinulle antamia ohjeita. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Osteoporoosi

Tavallinen annos on 5 mg, jonka lääkäri tai hoitaja antaa sinulle yhtenä infuusiona kerran vuodessa laskimoon. Infuusion kesto on vähintään 15 minuuttia.

Jos sinulla on hiljattain ollut lonkkamurtuma, suositus on, että Aclasta annetaan kahden tai useamman viikon kuluttua lonkkasi korjausleikkauksesta.

On tärkeää, että käytät kalsium- ja D-vitamiinilisää (esim. tabletteja) lääkärisi ohjeiden mukaisesti.

Osteoporoosin hoidossa Aclastan vaikutus kestää vuoden ajan. Lääkärisi kertoo sinulle milloin tulet saamaan seuraavan annoksen.

Pagetin luutauti

Pagetin luutautia hoidettaessa Aclastaa saa määrätä vain Pagetin luutaudin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Tavallinen annos on 5 mg, jonka lääkärisi tai hoitaja antaa sinulle kerralla aloitusannoksena suoneen. Infuusio kestää vähintään 15 minuuttia. Aclastan vaikutus saattaa kestää yli vuoden ajan, ja lääkärisi kertoo sinulle, tuleeko hoito uusia.

Lääkärisi saattaa neuvoa sinua ottamaan kalsiumia ja D-vitamiinia (esim. tabletteja) vähintään ensimmäiset kymmenen päivää Aclastan annon jälkeen. On tärkeää, että seuraat huolellisesti tätä neuvoa infuusion jälkeisen jakson ajan, jotta veren kalsiumpitoisuus ei laske liian alhaiseksi. Lääkärisi antaa sinulle tietoa hypokalsemiaan liittyvistä oireista.

Aclasta ruuan ja juoman kanssa

Juo riittävästi nestettä (vähintään 1–2 lasillista) ennen Aclasta-hoitoa ja sen jälkeen lääkärin ohjeiden mukaisesti. Tämä ehkäisee nestehukkaa. Voit syödä normaalisti Aclasta-hoitopäivänä. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät diureetteja (nesteentorjunta-lääkkeitä) tai jos olet iäkäs (vähintään 65-vuotias).

Jos Aclasta-annos jää saamatta

Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin tai sairaalaan uuden ajan varaamiseksi.

Ennen Aclasta-hoidon lopettamista

Jos harkitset Aclasta-hoidon lopettamista, keskustele asiasta lääkärisi kanssa seuraavan vastaanottokäynnin yhteydessä. Lääkärisi neuvoo sinua ja päättää, miten pitkään Aclasta-hoitoa tulee jatkaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ensimmäiseen infuusioon liittyvät haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä (esiintyvät yli 30 %:lla potilaista), mutta seuraavien infuusioiden yhteydessä ne vähenevät. Valtaosa haittavaikutuksista, kuten kuume, vilunväreet, lihas- tai nivelkipu ja päänsärky, ilmaantuvat ensimmäisten kolmen päivän aikana Aclasta-annoksen jälkeen. Oireet ovat yleensä lieviä ja keskivaikeita ja häviävät kolmen päivän kuluessa. Lääkäri voi suositella jotakin mietoa kipulääkettä kuten ibuprofeenia tai parasetamolia vähentääkseen näitä haittavaikutuksia. Seuraavien Aclasta-annosten yhteydessä näiden haittavaikutusten riski pienenee.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

Potilailla, jotka ovat saaneet Aclastaa vaihdevuosiensa jälkeisen osteoporoosin hoitoon, on todettu sydämen rytmihäiriöitä (eteisvärinä). Ei tiedetä, aiheuttaako Aclasta kyseisiä rytmihäiriöitä. Ilmoita kuitenkin lääkärille, jos sinulla on tällaisia oireita Aclastan annon jälkeen.

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

Silmien turvotus, punoitus, kipu tai kutina tai silmien valoherkkyys.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.

Tunteeton (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Suun ja/tai leuan kipu, turvotus tai parantumattomat haavaumat suussa tai leuassa, haavaumien märkiminen, leuan tunnottomuus tai painon tunne leuassa tai hampaan löystyminen. Nämä voivat olla leuan luuvaurion (osteonekroosin) merkkejä. Ota heti yhteys lääkäriin ja hammaslääkäriin, jos huomaat tällaisia oireita Aclasta-hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

Munuaishäiriöitä (esim. virtsanerityksen vähenemistä) voi esiintyä. Ennen kutakin Aclasta-annosta lääkäri teettää verikokeita munuaistoiminnan arvioimiseksi. On tärkeää, että juot vähintään 2 lasillista nestettä (esim. vettä) muutaman tunnin sisällä ennen Aclastan antoa terveydenhuoltohenkilöstön ohjeiden mukaan.

Jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista, ota heti yhteys lääkäriin.

Aclasta voi aiheuttaa myös muita haittavaikutuksia

Hyvin yleinen haittavaikutus (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

Kuume.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

Päänsärky, huimaus, huonovointisuus, oksentelu, ripuli, lihaskipu, luu- ja/tai nivelkipu, kipu selässä, käsivarsissa tai jaloissa, flunssankaltaiset oireet (esimerkiksi väsymys, vilunväreet, nivel- ja lihaskipua), vilunväreet, tunne väsymyksestä ja kiinnostuksen puutteesta, heikotus, kipu, huonovointisuuden tunne, infuusiokohdan turvotus ja/tai kipu.

Pagetin luutautipotilailla on ilmoitettu veren alhaisesta kalsiumpitoisuudesta johtuvia oireita kuten lihaskrampeja, tunnottomuutta tai kihelmöintiä etenkin suun ympärillä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

Flunssa, ylähengitysteiden infektiot, punasolujen väheneminen, ruokahalun menetys, unettomuus, uneliaisuus johon saattaa liittyä vireystason ja tietoisuuden aleneminen, kihelmöinti tai puutuminen, äärimmäinen uneliaisuus, vapina, tilapäinen tajunnan menetys, silmätulehdus tai kivulias tai punoittava ärsytys ja tulehdus, huimauksen tunne, verenpaineen kohoaminen, punastuminen, yskä, hengenahdistus, vatsavaivoja, vatsakipua, ummetus, suun kuivuminen, närästys, ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, ihon punoitus, niskakipua, lihas-, luu ja/tai niveljäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristuksia, olkapääkipua, rintalihas- tai rintakehäkipu, niveltulehdus, lihasheikkous, poikkeava tulos munuaiskokeessa, poikkeava tiheä virtsaaminen, käsien, nilkkojen ja jalkojen turpoaminen, jano, hammassärkyä, makuuain häiriötä.

Harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

Poikkeavia reisiluun murtumia voi esiintyä harvoin, etenkin potilailla, jotka saavat pitkäaikaista hoitoa osteoporoosiin. Ota yhteys lääkäriin, jos reidessä, lonkassa tai nivusessa tuntuu kipua, heikkoutta tai epämukavaa tunnetta, sillä kyseessä voi olla mahdollisen reisiluun murtuman varhainen merkki. Veren matala fosfaattipitoisuus.

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Vaikea allerginen reaktio, johon liittyy huimausta ja hengenahdistusta, turvotusta pääasiassa kasvoissa ja kurkussa, verenpaineen laskua, kuivuminen liittyen annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkaus-selosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aclastan säilyttäminen

Lääkärisi, apteekki tai hoitajasi tietää miten Aclasta tulee säilyttää.

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Avaamaton pullo ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Pullon avaamisen jälkeen valmiste tulee käyttää välittömästi, jotta siihen ei pääsisi mikrobeja. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä käyttöä edeltävä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa. Jääkaappikylmän liuoksen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen sen antamista potilaalle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aclasta sisältää

- Vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi pullo, jossa on 100 ml liuosta, sisältää tsoledronihappoa monohydraattina vastaten 5 mg tsoledronihappoa. Yksi ml liuosta sisältää tsoledronihappoa monohydraattina vastaten 0,05 mg tsoledronihappoa.
- Muut aineet ovat mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Aclastan kuvaus ja pakkauskoot

Aclasta on kirkas, väritön liuos. Se toimitetaan käyttövalmiina infuusionesteinä 100 ml muovipulloissa. Valmiste toimitetaan yhden pullon yksikköpakkauksissa tai kerrannaispakkauksissa, jotka sisältävät viisi pakkausta, joista jokainen sisältää yhden pullon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 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

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

France

Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>

TIETOA HOITOALAN AMMATILAISILLE

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille (ks. kohta 3):

Aclastan valmistaminen ja anto

- Aclasta 5 mg infuusioliuos on käyttövalmis.

Vain kertakäyttöön. Jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää. Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen. Aclastaa ei saa sekoittaa eikä antaa suoneen muiden lääkevalmisteiden kanssa ja se on annettava tasaisella nopeudella erillisellä infuusiolaitteella, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Aclasta ei saa joutua kosketuksiin kalsiumia sisältävien liuosten kanssa. Jos liuos on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Infuusio tulee valmistaa aseptisin menetelmin. Infuusio on annettava normaalin hoitokäytännön mukaisesti.

Aclastan säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Avaamaton pullo ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Pullon avaamisen jälkeen valmiste tulee käyttää välittömästi, jotta siihen ei pääsisi mikrobeja. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä käyttöä edeltävä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa. Jääkaappikylmän liuoksen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen sen antamista potilaalle.