

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aclasta 5 mg infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver flaske med 100 ml opløsning indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml af infusionsvæsken indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af osteoporose

- hos postmenopausale kvinder
- hos voksne mænd

med øget risiko for knoglebrud, inklusive personer med en nylig lavenergi-hoftefraktur.

Behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling

- hos postmenopausale kvinder
- hos voksne mænd

med øget risiko for fraktur.

Behandling af Pagets sygdom af knoglerne hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Patienter skal være passende hydreret før administration af Aclasta. Dette gælder specielt for ældre patienter ( $\geq 65$  år) og for patienter, som er i behandling med diuretika.

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af Aclasta.

#### Osteoporose

Til behandling af postmenopausal osteoporose, osteoporose hos mænd og behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling er den anbefalede dosis en enkelt intravenøs infusion af 5 mg Aclasta administreret en gang om året.

Den optimale varighed af bisfosfonatbehandling af osteoporose er ikke fastlagt. Behovet for fortsat behandling skal revurderes regelmæssigt, baseret på fordele og mulige risici af Aclasta for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

Hos patienter med en nylig lavenergi-hoftefraktur anbefales det at administrere Aclasta-infusion mindst to uger efter hoftefrakturhelingen (se pkt. 5.1). Det anbefales at give en støddosis D-vitamin på 50.000 til 125.000 IE oralt eller intramuskulært før den første Aclasta-infusion hos patienter med en nylig lavenergi-hoftefraktur.

#### Pagets sygdom

Til behandling af Pagets sygdom bør Aclasta kun ordineres af læger med erfaring i behandlingen af Pagets sygdom af knoglerne. Den anbefalede dosis er en enkelt intravenøs infusion af 5 mg Aclasta. Det tilrådes kraftigt hos patienter med Pagets sygdom at sikre et tilstrækkeligt calciumtilskud svarende til mindst 500 mg calcium to gange daglig, i mindst 10 dage efter administration af Aclasta (se pkt. 4.4).

Efterbehandling af Pagets sygdom: Efter den første behandling med Aclasta ved Pagets sygdom er der observeret en længerevarende periode med remission hos responderende patienter. Efterbehandling gives som en ekstra intravenøs infusion af 5 mg Aclasta efter et interval på 1 år eller længere fra den første behandling til patienter, som har tilbagefald. Der er begrænsede tilgængelige data om efterbehandling af Pagets sygdom (se pkt. 5.1).

#### Særlig populationer

##### *Patienter med nedsat nyrefunktion*

Aclasta er kontraindiceret til patienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med kreatininclearance  $\geq$  35 ml/min.

##### *Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2)

##### *Ældre ( $\geq$ 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig, da biotilgængelighed, fordeling og elimination var ens hos ældre patienter og yngre forsøgspersoner.

##### *Pædiatrisk population*

Aclasta bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Der foreligger ingen data for børn under 5 år. De foreliggende data for børn i alderen 5-17 år er beskrevet i pkt. 5.1.

#### Administration

Intravenøs anvendelse.

Aclasta administreres via en separat infusionsslange og ved en langsom konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. For information angående infusion af Aclasta se pkt. 6.6.

Patienter i behandling med Aclasta bør få udleveret indlægssedlen og patienthuskekortet.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre bisfosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Hypokalcæmi (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat nyrefunktion med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Nyrefunktion

Anvendelse af Aclasta til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindiceret grundet en øget risiko for nyresvigt hos denne population.

Nedsat nyrefunktion er observeret efter administration af Aclasta (se pkt. 4.8), specielt hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion eller andre risici såsom fremskreden alder, samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, samtidig dialysebehandling (se pkt. 4.5) eller dehydrering som følge af behandling med Aclasta. Nedsat nyrefunktion er blevet observeret hos patienter efter en enkelt administration. Dialysekrævende nyresvigt eller letale tilfælde er i sjældne tilfælde opstået hos patienter med underliggende nyresygdom eller med en af risikofaktorerne beskrevet ovenfor.

Følgende forholdsregler bør tages for at minimere risikoen for nyrerelaterede bivirkninger:

- Før hver Aclastadosis bør kreatininclearance beregnes på basis af den faktiske legemsvægt ved at bruge Cockcroft-Gault formelen.
- Forbigående øgning i serumkreatinin kan være højere hos patienter med underliggende nyresygdom.
- Monitoring af serumkreatinin bør overvejes hos risikopatienter.
- Aclasta bør anvendes med forsigtighed, når det anvendes samtidigt med andre lægemidler, som kan påvirke nyrefunktionen (se pkt. 4.5).
- Patienter, specielt ældre patienter og patienter i behandling med diuretika, bør være passende hydreret forud for behandling med Aclasta.
- En enkelt dosis Aclasta bør ikke overstige 5 mg, og infusionsvarigheden bør være mindst 15 minutter (se pkt. 4.2).

##### Hypokalcæmi

Eksisterende hypokalcæmi skal behandles med tilstrækkelig indgivelse af calcium og D-vitamin, før behandling med Aclasta initieres (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser af mineralmetabolismen skal ligeledes behandles effektivt (fx hypoparathyroidisme, intestinal calciummalabsorption). Lægen bør overveje klinisk monitorering for disse patienter.

Forhøjet knogleomsætning er karakteristisk for Pagets sygdom af knoglerne. På grund af zoledronsyres hurtige effekt på knogleomsætningen kan der udvikles forbigående hypokalcæmi, til tider symptomatisk og almindeligvis maksimal inden for de første 10 dage efter infusion af Aclasta (se pkt. 4.8).

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af Aclasta. Yderligere tilrådes det kraftigt hos patienter med Pagets sygdom, at sikre et tilstrækkeligt calciumtilskud svarende til mindst 500 mg calcium to gange daglig i mindst 10 dage efter administration af Aclasta (se pkt. 4.2).

Patienterne bør informeres om symptomer på hypokalcæmi og få passende klinisk monitorering i risikoperioden. Måling af serum calcium inden infusion med Aclasta er anbefalet hos patienter med Pagets sygdom.

Alvorlig og til tider inhabilerende knogle-, led- og/eller muskelsmerter er sjældent blevet rapporteret hos patienter behandlet med bisfosfonater, herunder zoledronsyre (se pkt. 4.8).

## Osteonekrose af kæberne

Osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter behandlet med Aclasta (zoledronsyre) for osteoporose (se pkt. 4.8).

Behandlingens start eller en ny behandling bør udskydes hos patienter med uhelede sår i det bløde væv i munden. Et tandeftersyn med forebyggende tandbehandling og en individuel benefit/risk-vurdering anbefales inden behandling med Aclasta hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende bør overvejes når risikoen for at udvikle osteonekrose af kæberne skal vurderes hos den enkelte patient:

- Styrken af det lægemiddel, der hæmmer knogleresorption (øget risiko ved højpotente stoffer), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) og kumuleret dosis af knogleresorptionsbehandling.
- Cancer, følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion), rygning.
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, stråleterapi af hoved og nakke.
- Dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, dårligt tilpassede tandproteser, tandsygdom i anamnesen, invasiv tandbehandling fx udtrækning af en tand.

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandeftersyn og straks rapportere eventuelle orale symptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse, vedvarende sår eller sekretion under behandling med zoledronsyre. Under behandling bør invasiv tandbehandling udføres med forsigtighed og undgås tæt på zoledronsyrebehandling.

Planen for patienter, der udvikler osteonekrose, bør laves i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller oral kirurg med ekspertise i osteonekrose. Midlertidig afbrydelse af zoledronsyrebehandling bør overvejes, indtil tilstanden er afhjulpet og bidragende risikofaktorer er mindsket så vidt muligt.

## Osteonekrose af øregangen

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisfosfonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen inkluderer steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisfosfonater, og som udviser øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

## Atypiske frakturer på femur

Der er rapporteret om atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer ved bisfosfonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblique frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, men nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisfosfonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskaftet. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisfosfonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisfosfonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

## Generelt

Incidensen af post-dosis-symptomer, der opstår inden for de første tre dage efter administration af Aclasta, kan reduceres ved at administrere paracetamol eller ibuprofen kort efter administration af Aclasta.

Der er andre produkter tilgængelige, der indeholder zoledronsyre som aktivt indholdsstof, til onkologiske indikationer. Patienter, der behandles med Aclasta, må ikke behandles samtidig med sådanne lægemidler eller andre bisfosfonater, da den samlede effekt af disse lægemidler er ukendt.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml Aclasta (1 hætteglas), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med andre lægemidler. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk og påvirker ikke de humane cytochrom P450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2). Zoledronsyre bindes ikke mærkbart til plasmaproteiner (cirka 43-55 % bundet), og interaktioner med stærkt proteinbundende lægemidler på grund af fortrængning, er derfor usandsynlig.

Zoledronsyre elimineres via nyrene. Forsigtighed tilrådes når zoledronsyre administreres samtidig med lægemidler, der har en signifikant indvirkning på nyrefunktionen (fx aminoglykosider eller diuretika, som kan forårsage dehydrering) (se pkt. 4.4).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan den systemiske virkning af samtidigt indgivne lægemidler, der primært udskilles via nyrene, øges.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

Aclasta anbefales ikke til kvinder i den fertile alder.

#### Graviditet

Aclasta er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af zoledronsyre hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet inklusive malformationer (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

#### Amning

Aclasta er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Det vides ikke, om zoledronsyre udskilles i human mælk.

#### Fertilitet

Det blev vurderet, om zoledronsyre havde potentielle bivirkninger i rotter, der påvirkede fertiliteten hos den parenterale generation og F1-generationen. Dette resulterede i unormalt store farmakologiske effekter, som blev vurderet til at være relateret til lægemidlets hæmning af mobiliseringen af calcium i knoglerne, hvilket resulterede i periparturient hypokalcæmi, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystocia og afslutning af studiet før tid. Derfor forhindrede disse resultater bestemmelse af Aclastas definitive effekt på fertilitet i mennesker.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger, såsom svimmelhed, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den overordnede procentdel af patienter, som oplevede bivirkninger, var henholdsvis 44,7 %, 16,7 % og 10,2 % efter første, anden og tredje infusion. Incidensen af individuelle bivirkninger efter første infusion var: pyreksi (17,1 %), muskelsmerter (7,8 %), influenzalignende sygdom (6,7 %), ledsmerter (4,8 %) og hovedpine (5,1 %). Incidensen af disse bivirkninger faldt markant ved de efterfølgende årlige doser Aclasta. Størstedelen af disse bivirkninger opstår inden for de første tre dage efter administration af Aclasta. Størstedelen af disse bivirkninger var milde til moderate og ophørte inden for tre dage efter bivirkningens opståen. Procentdelen af patienter, som oplevede bivirkninger, var lavere i et mindre studie (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % efter henholdsvis den første, anden og tredje infusion), hvor profylakse mod bivirkninger blev anvendt.

##### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i tabel 1 er anført i henhold til MedDRA organklassificering og frekvens. Frekvenserne er defineret ved brug af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	<i>Ikke almindelig</i>	Influenza, nasofaryngit
<b>Blod og lymfesystem</b>	<i>Ikke almindelig</i>	Anæmi
<b>Immunsystemet</b>	<i>Ikke kendt**</i>	Hypersensitivitetsreaktioner inklusive sjældne tilfælde af bronkospasme, urticaria og angioødem og meget sjældne tilfælde af anafylaktisk reaktion/shock
<b>Metabolisme og ernæring</b>	<i>Almindelig</i>	Hypokalcæmi*
	<i>Ikke almindelig</i>	Nedsat appetit
	<i>Sjældnen</i>	Hypofosfatæmi
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	<i>Ikke almindelig</i>	Søvnløshed
<b>Nervesystemet</b>	<i>Almindelig</i>	Hovedpine, svimmelhed
	<i>Ikke almindelig</i>	Letargi, paræstesi, somnolens (søvnlignende bevidsthedssvækkelse), tremor, synkope, dysgeusi
<b>Øjne</b>	<i>Almindelig</i>	Okulær hyperæmi
	<i>Ikke almindelig</i>	Konjunktivit, øjensmerter
	<i>Sjældnen</i>	Uveit, episklerit, irit
	<i>Ikke kendt**</i>	Sklerit og paroftalmi
<b>Øre og labyrint</b>	<i>Ikke almindelig</i>	Vertigo
<b>Hjerte</b>	<i>Almindelig</i>	Atrieflimren
	<i>Ikke almindelig</i>	Palpitationer
<b>Vaskulære sygdomme</b>	<i>Ikke almindelig</i>	Forhøjet blodtryk, rødmen
	<i>Ikke kendt**</i>	Hypotension (nogle af patienterne havde underliggende risikofaktorer)

<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	<i>Ikke almindelig</i>	Hoste, dyspnø
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	<i>Almindelig</i>	Kvalme, opkastning, diarré
	<i>Ikke almindelig</i>	Dyspepsi, øvre mavesmerter, mavesmerter, gastroøsofageal reflukssygdom, forstoppelse, mundtørhed, øsofagit, tandpine, gastrit <sup>#</sup>
<b>Hud og subkutane væv</b>	<i>Ikke almindelig</i>	Udslæt, hyperhidrose, pruritus, erytem
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	<i>Almindelig</i>	Muskelsmerter, ledsmerter, knoglesmerter, rygsmerter, ekstremitetssmerter
	<i>Ikke almindelig</i>	Nakkesmerter, stivhed i bevægeapparatet, hævelse af led, muskelkramper, muskuloskeletale smerter i brystregionen, muskuloskeletale smerter, ledstivhed, artrit, muskelsvækkelse
	<i>Sjælden</i>	Atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer <sup>†</sup> (bisfosfonat klasseeffekt)
	<i>Meget sjælden</i>	Osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisfosfonater)
	<i>Ikke kendt**</i>	Kæbeosteonekrose (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter)
<b>Nyrer og urinveje</b>	<i>Ikke almindelig</i>	Serumkreatinin øget, pollakisuri, proteinuri
	<i>Ikke kendt**</i>	Nedsat nyrefunktion. Sjældne tilfælde af dialysekrævende nyresvigt og sjældne tilfælde med letal udgang er rapporteret hos patienter med forudeksisterende nedsat nyrefunktion eller andre risikofaktorer som fremskreden alder, samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, samtidig anvendelse af diuretika eller dehydrering efter behandlingen med Aclasta (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter)
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	<i>Meget almindelig</i>	Pyreksi
	<i>Almindelig</i>	Influenzalignende sygdom, kulderystelser, træthed, asteni, smerter, utilpashed, reaktioner på infusionsstedet
	<i>Ikke almindelig</i>	Perifert ødem, tørst, akut-fase reaktion, ikke-kardielle brystmerter
	<i>Ikke kendt**</i>	Dehydrering sekundært til symptomer som pyreksi, opkastning og diarré efter behandlingen.
<b>Undersøgelser</b>	<i>Almindelig</i>	Stigning i C-reaktivt protein
	<i>Ikke almindelig</i>	Nedsat calcium i blodet

<sup>#</sup> Observeret i patienter, der samtidigt tager glukokortikoider.

<sup>\*</sup> Kun almindelig ved Pagets sygdom.

<sup>\*\*</sup> Baseret på post-marketing rapporter. Frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

<sup>†</sup> Set efter markedsføring.



## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Atrieflimren

I HORIZON – Betydningsfuld Fraktur Studie [PFT] (se pkt. 5.1) var den generelle forekomst af atrieflimren 2,5 % (96 ud af 3.862) og 1,9 % (75 ud af 3.852) hos patienter, som fik henholdsvis Aclasta og placebo. Frekvensen af atrieflimren som alvorlig utilsigtigt hændelse var øget hos patienter i behandling med Aclasta (1,3 %) (51 ud af 3.862) sammenlignet med patienter som modtog placebo (0,6 %) (22 ud af 3.852) Mekanismen bag den øgede forekomst af atrieflimren er ukendt. I osteoporoseforsøget (PFT, HORIZON – Tilbagevendende Fraktur Studie [RFT]) var den samlede incidens for atrieflimren sammenlignelig for Aclasta (2,6 %) og placebo (2,1 %). For alvorlige bivirkninger af atrieflimren var den samlede incidens 1,3 % for Aclasta og 0,8 % for placebo.

### Klasseeffekter:

#### Nedsat nyrefunktion

Zoledronsyre er associeret med nedsat nyrefunktion manifesteret som en forringelse af nyrefunktionen (dvs. øget serumkreatinin) og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Nedsat nyrefunktion er set efter administration af zoledronsyre, specielt hos patienter med eksisterende nyreproblemer eller yderligere risikofaktorer (fx ældre patienter, cancerpatienter i kemoterapibehandling, samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler, samtidig behandling med diuretika, svær dehydrering), hvoraf de fleste modtog en dosis på 4 mg hver 3.-4. uge, men det er set hos patienter efter en enkelt administration.

I kliniske studier om osteoporose var ændringen i kreatininclearance (målt årligt før dosering) og incidensen af nyresvigt og nedsat nyrefunktion sammenlignelig for Aclasta- og placebobehandlingsgruppen over tre år. Der sås en forbigående stigning i serumkreatinin inden for 10 dage hos 1,8 % af patienterne behandlet med Aclasta mod 0,8 % hos patienterne behandlet med placebo.

#### Hypokalcæmi

I kliniske studier om osteoporose havde omkring 0,2 % af patienterne et betydeligt fald i serumcalciumniveauet (mindre end 1,87 mmol/l) efter administration af Aclasta. Der sås ingen symptomatiske tilfælde af hypokalcæmi.

I forsøgene med Pagets sygdom sås der hypokalcæmi hos ca. 1 % af patienterne, og det forsvandt hos alle.

Laboratorieundersøgelser viste forbigående calciumniveauer under den normale referenceværdi (mindre end 2,10 mmol/l) hos 2,3 % af de Aclasta-behandlede patienter i et større klinisk studie sammenlignet med 21 % af Aclasta-behandlede patienter i de kliniske forsøg med Pagets sygdom. Frekvensen af hypokalcæmi var meget lavere efter de efterfølgende infusioner.

Alle patienter modtog tilstrækkeligt D-vitamin- og calciumtilskud i det postmenopausale osteoporosestudie, forebyggelsesstudiet af kliniske frakturer efter hoftefraktur, og studierne med Pagets sygdom (se også pkt. 4.2). I forebyggelsesstudiet for kliniske frakturer efter en nylig hoftefraktur blev D-vitamin niveauet ikke målt rutinemæssigt, men flertallet af patienter modtog en støddosis D-vitamin forud for administrationen af Aclasta (se pkt. 4.2).

#### Lokale reaktioner

I et større klinisk studie blev der rapporteret lokale reaktioner som rødme, hævelse og/eller smerter på infusionsstedet (0,7 %) efter administration af zoledronsyre.

#### Osteonekrose af kæberne

Tilfælde af osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret overvejende hos cancerpatienter, der er i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, herunder zoledronsyre (se pkt. 4.4). I et større klinisk studie med 7.736 patienter er der rapporteret om osteonekrose i kæberne hos en patient behandlet med Aclasta og en patient behandlet med placebo. Tilfælde af osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret efter markedsføring for Aclasta.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der er begrænset klinisk erfaring med akut overdosering. Patienter, som har fået højere doser end de anbefalede, bør derfor overvåges nøje. I tilfælde af klinisk signifikant hypokalcæmi kan tilstanden reverseres ved supplerende oral calcium og/eller intravenøs infusion af calciumglukonat.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til behandling af knoglesygdomme, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08

#### Virkningsmekanisme

Zoledronsyre tilhører gruppen af nitrogenholdige bisfosfonater og virker primært på knoglerne. Det er en inhibitor af osteoklastisk medieret knogleresorption.

#### Farmakodynamisk virkning

De selektive virkninger af bisfosfonater på knogler er baseret på deres høje affinitet til mineraliseret knogle.

Zoledronsyres primære molekyllære mål i osteoklasterne er enzymet farnesylpyrofosfatsyntase. Den lange virkningsvarighed af zoledronsyre kan tilskrives høj bindingsaffinitet til det aktive site i farnesylpyrofosfatsyntase (FPP) og dets stærke bindingsaffinitet til knoglemineral.

Forhøjede postmenopausal knogleomsætning mindskedes hurtigt ved behandling med Aclasta. Laveste niveau blev nået for resorptionsmarkørerne efter 7 dage og for formationsmarkørerne efter 12 uger. Derefter stabiliseredes knoglemarkørerne inden for det præmenopausale interval. Der var ingen progressiv reduktion af knogleomsætningsmarkørerne ved gentagen årlig dosering.

#### Klinisk effekt ved behandling af postmenopausal osteoporose [PFT]

Virkning og sikkerhed af Aclasta 5 mg en gang årligt i 3 konsekutive år er påvist hos postmenopausale kvinder (7.736 kvinder i alderen 65-89 år) med enten: en knogledensitet (BMD) med en t-score for lårbenshalsen  $\leq -1,5$ , og mindst to milde eller en moderat eksisterende vertebral(e) fraktur(er); eller en BMD T-score for lårbenshalsen  $\leq -2,5$  med eller uden bevis for eksisterende vertebral (e) fraktur(er). 85 % af patienterne blev behandlet med bisfosfonat for første gang. Kvinder, som blev evalueret for incidens af vertebrale frakturer, modtog ikke samtidig osteoporosebehandling, hvilket var tilladt for kvinder, som bidrog til evalueringerne af hoftefrakturer og alle kliniske frakturer. Samtidig osteoporosebehandling omfattede: calcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonsubstitutionsbehandling, tibolon, men udelukkede andre bisfosfonater. Alle kvinder modtog 1.000 til 1.500 mg usammensat calcium og 400 til 1.200 IU D-vitamintilskud dagligt.

### Effekt på morfometriske vertebrale frakturer

Aclasta reducerede incidensen af en eller flere nye vertebrale frakturer signifikant over 3 år og så tidligt som ved 1 år (se tabel 2).

**Tabel 2 Resumé af effekt på vertebrale frakturer ved 12, 24 og 36 måneder**

Resultat	Aclasta (%)	Placebo (%)	Absolut reduktion af frakturincidens % (CI)	Relativ reduktion af frakturincidens % (CI)
Mindst en ny vertebral fraktur (0-1 år)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Mindst en ny vertebral fraktur (0-2 år)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Mindst en ny vertebral fraktur (0-3 år)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**

\*\* p <0,0001

Patienter på 75 år og derover, der blev behandlet med Aclasta, reducerede risikoen med 60 % for vertebral fraktur sammenlignet med placebo patienter (p<0,0001).

### Effekt på hoftefrakturer

Aclasta viste en konsistent effekt over 3 år på 41 % reduktion i risikoen for hoftefrakturer (95 % CI, 17 % til 58 %). Hændelsesraten for hoftefrakturer var 1,44 % for patienter behandlet med Aclasta sammenlignet med 2,49 % for patienter behandlet med placebo. Risikoreduktionen var 51 % for patienter som ikke havde fået bisfosfonat tidligere og 42 % for patienter, som fik lov at være i samtidig osteoporosebehandling.

### Effekt på alle kliniske frakturer

Alle kliniske frakturer blev verificeret ud fra radiografi og/eller klinisk dokumentation. Et resumé af resultaterne er præsenteret i tabel 3.

**Tabel 3 Sammenligninger mellem behandlinger af incidensen af vigtige kliniske frakturvariabler over 3 år**

Resultat	Aclasta (N=3.875) hændelsesrate (%)	Placebo (N=3.861) hændelsesrate (%)	Absolut reduktion i frakturhændelsesrate % (CI)	Relativ risikoreduktion i frakturincidens % (CI)
Alle kliniske frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Klinisk vertebral fraktur (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Ikke-vertebral fraktur (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*

\*p-værdi <0,001, \*\*p-værdi <0,0001  
(1) Ekskl. frakturer på fingre, tær og ansigt  
(2) Inkl. kliniske frakturer på torakale og lumbale ryghvirvler

### Effekt på knogledensitet (BMD)

Aclasta øgede BMD signifikant ved den lumbale columna, hofte og distale radius i forhold til behandling med placebo på alle tidspunkter (6, 12, 24 og 36 måneder). Behandling med Aclasta resulterede i en øgning af BMD med 6,7 % ved den lumbale columna, 6,0 % ved total hofte, 5,1 % ved lårbenshals og 3,2 % ved den distale radius over 3 år sammenlignet med placebo.

### Knoglehistologi

Der blev udført biopsier fra crista iliaca 1 år efter den tredje årlige dose på 152 postmenopausale patienter med osteoporose behandlet med Aclasta (N=82) eller placebo (N=70). Den histomorfometriske analyse viste en 63 % reduktion i knogleomsætningen. Hos patienter behandlet med Aclasta blev der ikke påvist nogen osteomalaci, marvfibrose eller dannelse af spongiøst knoglevæv. Tetracyclinmarkering kunne påvises i alle, undtagen en, af de 82 biopsier fra patienter på Aclasta. MikroCT-analysen ( $\mu$ CT) påviste øget trabekulær knoglevolumen og bevarelse af trabekulær knoglearkitektur hos patienter behandlet med Aclasta sammenlignet med placebo.

### Knogleomsætningsmarkører

Knoglespecifik basisk fosfatase (bone-specific alkaline phosphatase – BSAP), serum N-terminal propeptid af type I-collagen (P1NP) og serum beta-C-telopeptider (b-CTX) blev evalueret i subsæt fra 517 til 1.246 patienter med jævne mellemrum under hele studiet. Behandling med en årlig Aclasta-dosis på 5 mg reducerede BSAP signifikant med 30 % i forhold til baseline ved 12 måneder, hvilket blev opretholdt med 28 % under baseliniveau ved 36 måneder. P1NP var signifikant reduceret med 61 % under baseliniveau ved 12 måneder, og dette blev opretholdt med 52 % under baseline ved 36 måneder. B-CTX var signifikant reduceret med 61 % under baseliniveau ved 12 måneder, og det blev opretholdt med 55 % under baseline ved 36 måneder. I hele denne periode lå knogleomsætningsmarkørerne inden for det præmenopausale interval ved udgangen af hvert år. Gentagen dosering førte ikke til yderligere reduktion af knogleomsætningsmarkørerne.

### Effekt på højde

I det treårige osteoporosestudie blev den stående højde målt årligt med et stadiometer. Aclasta-gruppen viste ca. 2,5 mm mindre højdetab sammenlignet med placebo (95 % CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [ $p < 0,0001$ ].

### Dage med nedsat funktionsevne

Aclasta reducerede signifikant det gennemsnitlige antal dage med begrænset aktivitet og antal dage med sengeleje på grund af rygsmerte med henholdsvis 17,9 dage og 11,3 dage sammenlignet med placebo og reducerede signifikant det gennemsnitlige antal dage med begrænset aktivitet og dage med sengeleje på grund af frakturer med henholdsvis 2,9 dage og 0,5 dage sammenlignet med placebo (alle  $p < 0,01$ ).

### Klinisk effekt i behandlingen af osteoporose hos patienter med øget frakturrisiko efter nylig hoftefraktur (RTF)

Incidensen af kliniske frakturer, herunder vertebrale og non-vertebrale frakturer samt hoftefrakturer, blev bedømt i 2.127 mænd og kvinder i alderen 50-59 år (gennemsnitsalder 74,5 år) med en nylig (inden for 90 dage) lavenergi-hoftefraktur, som blev fulgt i gennemsnitligt 2 år på studiebehandling (Aclasta). Omkring 42 % af patienterne havde en lårbenshals BMD T-score lavere end -2,5 og omkring 45 % af patienterne havde en lårbenshals BMD T-score over -2,5. Aclasta blev administreret en gang årligt, indtil mindst 211 patienter i forsøgspopulationen havde bekræftede kliniske frakturer. D-vitamin niveauerne blev ikke målt rutinemæssigt, men en støddosis D-vitamin (50.000 til 125.000 IE oralt eller intramuskulært) blev givet til flertallet af patienterne 2 uger før infusionen. Alle deltagerne modtog dagligt 1.000 til 1.500 mg usammensat calcium plus 800 til 1.200 IE D-vitaminsupplement. 95 % af patienterne modtog deres infusion to eller flere uger efter hoftefrakturen blev behandlet, og gennemsnitstidspunktet for infusion var ca. 6 uger efter hoftefrakturhelingen. Den primære effektvariabel var incidensen af kliniske frakturer i løbet af studiet.

### Effekt på alle kliniske frakturer

Incidensraten af vigtige kliniske frakturvariabler er angivet i tabel 4.

**Tabel 4 Sammenligninger mellem behandlinger af incidensen af vigtige kliniske frakturvariabler**

Resultat	Aclasta (N=1.065) hændelses- rate (%)	Placebo (N=1.062) hændelses- rate (%)	Absolut reduktion i frakturhændelses- rate % (CI)	Relativ risikoreduktion i frakturincidens % (CI)
Alle kliniske frakturer (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (26, 50)**
Klinisk vertebral fraktur (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Ikke-vertebral fraktur (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

\*p-værdi <0,05, \*\*p-værdi <0,01  
(1) Ekskl. frakturer på fingre, tæer og ansigt  
(2) Inkl. kliniske frakturer på torakale og lumbale ryghvirvler

Studiet var ikke designet til at måle signifikante forskelle i hoftefraktur, men der ses en tendens mod reduktion i nye hoftefrakturer.

All cause mortaliteten var 10 % (101 patienter) i gruppen behandlet med Aclasta sammenlignet med 13 % (141 patienter) i placebogruppen. Det svarer til en reduktion på 28 % i risikoen for all cause mortalitet (p=0,01).

Incidensen af forsinket heling af hoftefrakturer var sammenlignelig mellem Aclasta (34 [3,2 %]) og placebo (29 [2,7 %]).

### Effekt på knogledensitet (BMD)

I HORIZON-RFT-studiet forøgede Aclastabehandling signifikant BMD i forhold til placebo ved hoftedet og lårbenshalsen ved alle tidspunkter (12, 24 og 36 måneder). Behandling med Aclasta resulterede i 5,4 % stigning i BMD på hele hoften og 4,3 % ved lårbenshalsen over 24 måneder sammenlignet med placebo.

### Klinisk effekt hos mænd

I HORIZON-RTF studiet blev 508 mænd randomiseret og 185 patienter fik BMD bedømt ved 24 måneder. Ved 24 måneder blev der observeret en signifikant øgning på 3,6 % i BMD over hele hoften hos patienter, som blev behandlet med Aclasta, svarende til effekten observeret hos postmenopausale kvinder i HORIZON-PFT studiet. Studiet var ikke dimensioneret til at vise en reduktion i kliniske frakturer hos mænd; incidensen af kliniske frakturer var 7,5 % hos mænd behandlet med Aclasta i forhold til 8,7 % for placebo.

I et andet studie, som omfattede mænd, (studie CZOL446M2308) var en årlig infusion af Aclasta non-inferiør i forhold til ugentlig alendronat for den procentuelle ændring i lænderyg-BMD ved måned 24 i forhold til baseline.

## Klinisk effekt ved osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling

Effekten og sikkerheden af Aclasta ved behandling og forebyggelse af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling blev vurderet i et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, stratificeret, aktivt kontrolleret studie med 833 mænd og kvinder i alderen 18-85 år (gennemsnitsalder for mænd 56,4 år; for kvinder 53,5 år) behandlet med > 7,5 mg prednisolon (eller tilsvarende) oralt dagligt. Patienterne blev inddelt i forhold til varigheden af deres glukokortikoidbehandling før randomisering ( $\leq 3$  måneder versus  $> 3$  måneder). Varigheden af forsøget var 1 år. Patienterne blev randomiseret til behandling med enten en enkelt infusion Aclasta 5 mg eller oralt risedronat 5 mg daglig i 1 år. Alle deltagere fik 1.000 mg usammensat calcium plus 400 til 1.000 IE D-vitamin pr. dag. Effekt blev påvist, hvis non-inferioritet over for risedronat blev vist sekventielt med hensyn til den procentuelle forandring i BMD i lænderygsøjlen efter 12 måneder i forhold til basisniveau i undergrupperne for henholdsvis behandling og forebyggelse. Hovedparten af patienterne fortsatte med at få glukokortikoider i det år, studiet varede.

### Effekt på knogledensitet (BMD)

Stigningen i BMD var signifikant større i lænderygsøjlen og lårbenshalsen efter 12 måneder i gruppen behandlet med Aclasta sammenlignet med risedronat (alle  $p < 0,03$ ). I undergruppen med patienter, der havde fået glukokortikoider i 3 måneder eller derunder før randomisering, øgede Aclasta lænderygsøjlen BMD med 4,06 % i forhold til 2,71 % for risedronat (middeldifference: 1,36 %;  $p < 0,001$ ). I undergruppen med patienter, der havde fået glukokortikoider i mindre end 3 måneder før randomisering, øgede Aclasta BMD i lænderygsøjlen med 2,60 % i forhold til 0,64 % for risedronat (middeldifference: 1,96 %;  $p > 0,001$ ). Studiet havde ikke styrke til at vise reduktion i kliniske frakturer sammenlignet med risedronat. Incidensen af frakturer var 8 for Aclastabehandlede patienter versus 7 for risedronatbehandlede patienter ( $p=0,8055$ ).

## Klinisk effekt ved behandling af Pagets sygdom af knoglerne

Aclasta blev undersøgt hos mænd og kvinder i alderen over 30 år med primært mild til moderat Pagets sygdom af knoglerne (gennemsnitlig serum alkalisk fosfatase niveau på 2,6-3,0 gange den øvre grænseværdi for det normale aldersspecifikke referenceområde ved inklusion i studiet) bekræftet ved radiografisk påvisning.

Effekten af én infusion på 5 mg zoledronsyre versus daglige doser på 30 mg risedronat i 2 måneder blev vist i to sammenligningsstudier med en varighed på 6 måneder. Efter 6 måneder viste Aclasta respons hos 96 % (169/176) og en serum alkalisk fosfatase (SAP) normaliseringsrate hos 89 % (156/176) sammenlignet med 74 % (127/171) og 58 % (99/171) for risedronat (alle  $p < 0,001$ ).

I de poolede resultater blev der for Aclasta og risedronat observeret lignende nedsættelse i sværhedsgraden af smerte og score for smerteinterferens relativt i forhold til baseline i løbet af 6 måneder.

Patienter, som blev klassificeret som respondere efter 6 måneders hovedstudie, var egnet til at deltage i et udvidet opfølgingsstudie. Af de 153 patienter behandlet med Aclasta og 115 patienter behandlet med risedronat, som deltog i et udvidet observationsstudie, var andelen af patienter, som afsluttede den udvidede observationsperiode (efter en gennemsnitlig opfølgingsvarighed på 3,8 år efter dosering) pga. behov for efterbehandling (klinisk bedømmelse), højere for risedronat (48 patienter eller 41,7 %) end for zoledronsyre (11 patienter eller 7,2 %). Ved Pagets sygdom var gennemsnitstiden fra den første dosis til afslutning af den udvidede observationsperiode pga. behov for efterbehandling længere for zoledronsyre (7,7 år) end for risedronat (5,1 år).

Seks patienter, som opnåede terapeutisk respons 6 måneder efter behandling med Aclasta, og som senere fik sygdomstilbagefald i den udvidede opfølgingsperiode, blev efterbehandlet med Aclasta gennemsnitligt 6,5 år efter første behandling. Fem af de 6 patienter havde SAP inden for normalområdet ved måned 6 (*Last Observation Carried Forward, LOCF*).

Knoglehistologi blev evalueret hos 7 patienter med Pagets sygdom 6 måneder efter behandling med 5 mg zoledronsyre. Resultater af knoglebiopsi viste knogler af normal kvalitet og ingen nedsat remodellering af knoglerne og ingen mineraliseringsdefekter. Disse resultater var i overensstemmelse med målinger af biokemiske markører, som viste normal knogleomsætning.

### Pædiatrisk population

Der er gennemført et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med pædiatriske patienter i alderen 5-17 år i behandling med glukokortikoider. Patienterne havde nedsat knogledensitet (lændehvirvelsøjle BMD Z-score  $\leq -0,5$ ) og osteoporotiske frakturer. Patientpopulationen, der blev randomiseret i studiet (ITT-population), inkluderede patienter med flere undertyper af reumatiske lidelser, inflammatorisk tarmsygdom eller Duchennes muskeldystrofi. Det var planlagt at inkludere 92 patienter i studiet, men kun 34 patienter blev inkluderet og randomiseret til behandling med enten en intravenøs infusion af 0,05 mg/kg (højest 5 mg) zoledronsyre 2 gange årligt eller placebo i et år. Alle patienter blev pålagt D-vitamin og calcium som baggrundsbehandling.

Infusion af zoledronsyre resulterede i en stigning i gennemsnitlig lændehvirvelsøjle BMD Z-score *least square (LS)* på 0,41 efter 12 måneder i forhold til baseline sammenlignet med placebo (95 % CI: 0,02, 0,81; 18 og 16 patienter, henholdsvis). Der blev ikke påvist en effekt på lændehvirvelsøjle BMD Z-score efter behandling i 6 måneder. Ved 12 måneder blev der observeret en statistisk signifikant ( $p < 0,05$ ) reduktion i tre knogleomsætningsmarkører (P1NP, BSAP, NTX) hos gruppen behandlet med zoledronsyre sammenlignet med placebo-gruppen. Der blev ikke observeret statistiske signifikante forskelle i det totale knoglemineralindhold hos patienter behandlet med zoledronsyre sammenlignet med placebo ved 6 eller 12 måneder. Der er ingen klar evidens for en sammenhæng mellem ændringer i BMD og forebyggelse af frakturer hos børn med skeletvækst.

I gruppen behandlet med zoledronsyre blev der ikke observeret nye vertebrale frakturer sammenlignet med placebo-gruppen, hvor der blev observeret to nye frakturer.

De mest almindelige bivirkninger der blev rapporteret efter infusion af zoledronsyre var artralgi (28 %), pyreksi (22 %), opkastning (22 %), hovedpine (22 %), kvalme (17 %), myalgi (17 %), smerte (17 %), diarré (11 %) og hypokalcæmi (11 %).

I gruppen behandlet med zoledronsyre rapporterede flere patienter alvorlige bivirkninger sammenlignet med placebo-gruppen (5 [27,8 %] patienter versus 1 [6,3 %] patient).

Langtidssikkerhedsdata hos denne population kan ikke bestemmes fra dette studie.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Aclasta i alle undergrupper af den pædiatriske population for Pagets knoglesygdom, osteoporose hos mænd og post-menopausale kvinder med øget risiko for fraktur, og forebyggelse af kliniske frakturer efter hoftefraktur hos mænd og kvinder (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Enkeltinfusioner og gentagne infusioner over 5 og 15 minutter af 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre til 64 patienter gav nedenstående farmakokinetiske data, som viste sig at være uafhængige af dosis.

### Fordeling

Efter påbegyndelse af infusion med zoledronsyre, øges plasmakoncentrationen af den aktive substans hurtigt, og maksimal koncentration nås ved slutningen af infusionsperioden, efterfulgt af et hurtigt fald til < 10 % af maksimalkoncentrationen efter 4 timer og < 1 % af maksimalkoncentrationen efter 24 timer, med en efterfølgende forlænget periode med meget lave koncentrationer der ikke overstiger 0,1 % af den maksimale koncentration.

### Elimination

Intravenøst administreret zoledronsyre elimineres i en trifasisk proces: hurtig bifasisk elimination fra det systemiske kredsløb med halveringstider på  $t_{1/2\alpha}$  0,24 og  $t_{1/2\beta}$  1,87 timer efterfulgt af en lang elimineringsfase med en terminal eliminationshalveringstid på  $t_{1/2\gamma}$  146 timer. Der var ingen akkumulering af den aktive substans i plasma efter gentagne doser administreret hver 28. dag. De tidlige dispositionsfaser ( $\alpha$  og  $\beta$  med ovenstående  $t_{1/2}$ -værdier) repræsenterer formodentlig hurtigt optag i knogle og udskillelse via nyrene.

Zoledronsyre metaboliseres ikke og udskilles i uændret form gennem nyrene. I løbet af de første 24 timer findes  $39 \pm 16$  % af den indgivne dosis i urinen, hvorimod den resterende mængde primært er bundet til knoglevævet. Denne optagelse i knoglevævet er fælles for alle bisfosfonater og er formentlig en konsekvens af den strukturelle lighed med pyrofosfat. Som for andre bisfosfonater er retentionstiden af zoledronsyre i knogler meget lang. Fra knoglevævet afgives den meget langsomt tilbage til det systemiske kredsløb og elimineres gennem nyrene. Total legemsclearance er  $5,04 \pm 2,5$  l/time uafhængigt af dosis og uanset køn, alder, race og legemsvægt. Inter- og intraindividuel variation i zoledronsyreclearance i plasma er vist at være henholdsvis 36 % og 34 %. Forøgelse af infusionstiden fra 5 til 15 minutter forårsagede en 30 % nedgang i zoledronsyrekoncentrationen ved afslutningen af infusionen, men havde ingen effekt på arealet under plasmakoncentration versus tid kurven.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med andre lægemidler og zoledronsyre. Siden zoledronsyre ikke metaboliseres i mennesker, og da stoffet havde lille eller ingen effekt som en direkte virkende og/eller irreversibel metabolisemeafhængig hæmmer af P450 enzymer, er det usandsynligt, at zoledronsyre reducerer den metaboliske udskillelse af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 enzymesystemet. Zoledronsyre bindes ikke mærkbart til plasmaproteiner (cirka 43-55 % bundet), og bindingen er uafhængig af koncentrationen. Af denne grund er interaktioner med stærkt proteinbundede lægemidler på grund af fortrængning usandsynlig.

### Specielle populationer (se pkt. 4.2)

#### Nedsat nyrefunktion

Den renale clearance af zoledronsyre korrelerer tydeligt med kreatininclearance, idet den renale clearance udgjorde  $75 \pm 33$  % af kreatininclearance, hvilket viste en median på  $84 \pm 29$  ml/min (varierende fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 undersøgte patienter. Der blev observeret mindre stigninger i  $AUC_{(0-24)}$  på 30 % til 40 % ved mild til moderat nedsat nyrefunktion i forhold til en patient med normal nyrefunktion. Manglende akkumulering af stof givet som flere doser uanset nyrefunktionen, indikerer, at dosisjustering af zoledronsyre ved mild ( $Cl_{kr} = 50-80$  ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion ned til en kreatininclearance på 35 ml/min ikke er nødvendig. Anvendelse af Aclasta til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindiceret grundet en øget risiko for nyresvigt hos denne population.



### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

#### Akut toksicitet

Den højeste ikke-letale intravenøse enkeltdosis var 10 mg/kg legemsvægt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotter. I enkelt-dosis infusions hundestudier, administreret over 15 minutter, var 1,0 mg/kg (6 gange den anbefalede humane terapeutiske eksponering baseret på AUC) fint tolereret uden nyreproblemer.

#### Subkronisk og kronisk toksicitet

I intravenøse infusionsstudier blev renal tolerabilitet overfor zoledronsyre bestemt hos rotter, som fik 0,6 mg/kg givet som 15 minutters infusion i alt seks gange med 3 dages interval (for en kumulativ dosis svarende til AUC niveau cirka 6 gange højere den humane terapeutiske eksponering), mens fem 15 minutters infusioner af 0,25 mg/kg blev administreret med 2–3 ugers interval (en kumulativ dosis svarende til 7 gange den humane terapeutiske eksponering) hos hunde var fint tolereret. I intravenøse bolusstudier faldt dosis, som var fint tolereret med stigende studievarighed: 0,2 og 0,02 mg/kg dagligt var fint tolereret i 4 uger hos henholdsvis rotter og hunde, men kun 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg hos henholdsvis rotter og hunde, når det indgives i 52 uger.

Længerevarende gentaget administration, som gav tilstrækkelig kumulativ højere eksponering end maksimal dosis beregnet til human terapi, viste toksikologiske effekter på andre organer, inklusiv mavetarmkanalen og lever, og på det intravenøse injektionssted. Den kliniske relevans af resultaterne er ikke kendt. Det mest almindelige resultat ved studier med gentaget indgift var øget primær spongiosa i rørknoernes metafysen hos voksende dyr ved næsten alle doser. Dette resultat afspejler stoffets farmakologiske antiresorptive aktivitet.

#### Reproduktionstoksicitet

Teratogenstudier blev udført på to arter, begge via subkutan administration. Der blev observeret teratogenicitet hos rotter ved doser på  $\geq 0,2$  mg/kg og sås tydeligt i form af ydre og viscerale misdannelser samt misdannelser i skelettet. Dystoki blev observeret ved den laveste dosis (0,01 mg/kg kropsvægt), der blev afprøvet i rotter. Der blev ikke observeret teratogene eller embryo/føtal effekter hos kaniner, selvom maternal toksicitet blev bemærket ved 0,1 mg/kg på grund af nedsat niveau af serum calcium.

#### Mutagenicitet og cancerogent potentiale

Zoledronsyre var ikke mutagen i de udførte mutagenicitetsprøver, og undersøgelse af carcinogenicitet kunne ikke påvise cancerogent potentiale.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Mannitol  
Natriumcitrat  
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke komme i kontakt med calcium-holdige opløsninger. Aclasta må ikke blandes eller gives intravenøst sammen med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet flaske: 3 år

Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. For opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

100 ml infusionsvæske i en farveløs plastikflaske (cykloolefinik-polymer) lukket med fluor-polymer-dækket bromobutyl-gummiprop og et aluminium/polypropylen-fliplåg.

Aclasta leveres i pakninger, der indeholder én flaske som enkeltstykspakning, eller i multipakninger, bestående af fem pakninger, der hver indeholder én flaske.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Kun en klar infusionsvæske fri for partikler og misfarvning må benyttes.

Hvis infusionsvæsken opbevares i køleskab, skal den tempereres til stuetemperatur inden administration. Aseptiske arbejdsmetoder skal følges ved tilberedelse af infusionen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. april 2005

Dato for seneste fornyelse: 19. januar 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
  - når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- ### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

MAH skal sikre at uddannelsesprogrammet, der er udarbejdet for de godkendte indikationer – behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder og mænd med øget risiko for knoglebrud, inklusive personer med en nylig lavenergi-hoftefraktur og behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling hos postmenopausale kvinder og mænd med øget risiko for fraktur – opdateres. Uddannelsesprogrammet indeholder følgende:

- Lægeundervisningsmateriale
- Patientinformationspakke

Lægeundervisningsmaterialet skal indeholde følgende hovedelementer:

- Produktresumé
- Informationskort med følgende hovedbudskaber:
  - Nødvendigheden af inden hver behandling med Aclasta at beregne kreatininclearance på basis af den faktiske legemsvægt ved at bruge Cockcroft-Gault formlen
  - Kontraindiceret til patienter med kreatininclearance < 35 ml/min
  - Kontraindikationer hos gravide og ammende kvinder grundet potentiel teratogenicitet
  - Nødvendigheden af at sikre passende hydrering af patienten specielt ældre patienter og patienter i diuretisk behandling
  - Nødvendigheden af at infusere Aclasta langsomt over en periode på mindst 15 minutter
  - Doseringsregime én gang årligt
  - Tilstrækkelig calcium- og Vitamin D-optag er anbefalet i forbindelse med Aclasta-administration
  - Nødvendigheden af passende fysisk aktivitet, rygestop og sund diæt
- Patientinformationspakke

Patientinformationspakken skal stilles til rådighed og indeholde følgende hovedbudskaber:

- Kontraindikation hos patienter med alvorlige nyreproblemer
- Kontraindikation hos gravide og ammende kvinder
- Behovet for tilstrækkeligt indtag af calcium- og Vitamin D-tilskud, passende fysisk aktivitet, rygestop og sund diæt
- Væsentlige tegn og symptomer på alvorlige reaktioner
- Hvornår det er nødvendigt at opsøge sundhedspersonale

Derudover bør informationspakken til patienten indeholde følgende dokumenter:

- Indlægsseddel
- Patienthuskekort om osteonekrose af kæberne

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**  
**KARTON (INKLUSIVE "BLUE BOX") FOR ENKELTSTYKSPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusionsvæske, opløsning  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

1 flaske indeholder 100 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/308/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKENS ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusionsvæske, opløsning  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 flaske indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

100 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/308/001	Enkeltpakning
EU/1/05/308/002	Multipakning

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEL-PAKNING**

**KARTON FOR DEL-PAKNING (UDEN "BLUE BOX")**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusionsvæske, opløsning  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

1 flaske indeholder 100 ml  
Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/308/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE AF MULTIPAKNING (INKLUSIVE "BLUE BOX")**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusionsvæske, opløsning  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

Multipakning: 5 flasker, hver flaske indeholder 100 ml.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP  
Efter åbning: 24 timer ved 2°C - 8°C.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/05/308/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:



## **B. INDLÆGSSEDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Aclasta 5 mg infusionsvæske, opløsning** zoledronsyre

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at blive behandlet med Aclasta
3. Sådan får du Aclasta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

Aclasta indeholder det aktive stof zoledronsyre. Det tilhører en gruppe af stoffer, kaldet bisfosfonater, og anvendes til behandling af post-menopausale kvinder og voksne mænd med osteoporose eller osteoporose forårsaget af behandling med kortikosteroider brugt til behandling af betændelse, og Pagets sygdom af knoglerne hos voksne.

#### **Osteoporose (knogleskørhed)**

Osteoporose er en sygdom, hvor knoglerne bliver tyndere og svagere, og det er almindeligt hos kvinder efter overgangsalderen (menopausen), men kan også forekomme hos mænd. I overgangsalderen holder kvindens æggestokke op med at producere det kvindelige kønshormon østrogen, som er med til at holde knoglerne sunde og raske. Efter overgangsalderen sker der knogletab, og knoglerne bliver svagere og brækker lettere. Osteoporose kan også opstå hos mænd og kvinder på grund af langtidsbrug af steroider, som kan påvirke styrken af knoglerne. Mange patienter med osteoporose har ingen symptomer, men de har stadig risiko for knoglebrud, fordi osteoporosen har svækket knoglerne. Nedsat niveau af cirkulerende kønshormoner, især østrogener omdannet fra androgener spiller også en rolle i det mere gradvise knogletab, der ses hos mænd. Hos både mænd og kvinder styrker Aclasta knoglerne og mindsker derfor risikoen for brud. Aclasta bruges også til patienter, der for nylig har brækket deres hofte ved et mindre uheld, fx ved fald, og som derfor har risiko for yderligere knoglebrud.

#### **Pagets sygdom**

Det er normalt, at gammelt knoglevæv nedbrydes og erstattes med nyt knoglevæv. Denne proces kaldes remodellering. Ved Pagets sygdom er knogleremodelleringen for hurtig, og nyt knoglevæv dannes på en sygelig måde, som gør det svagere end normalt. Hvis sygdommen ikke behandles, kan knoglerne blive deformere og smertefulde, og de kan brække. Aclasta virker ved at normalisere remodelleringsprocessen, sikre dannelse af normalt knoglevæv og dermed genoprette knoglestyrken.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at blive behandlet med Aclasta

Følg nøje alle lægens, farmaceutens eller sundhedspersonalets instruktioner, før du anvender Aclasta.

### Du må ikke få Aclasta

- hvis du er allergisk over for zoledronsyre, andre bisfosfonater eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har hypokalcæmi (dvs. du har for lavt indhold af calcium i blodet).
- hvis du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du er gravid.
- hvis du ammer.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Aclasta:

- hvis du er i behandling med anden medicin, der også indeholder zoledronsyre, der er det samme aktive stof i Aclasta (zoledronsyre bruges til voksne patienter med visse kræftformer for at forebygge knoglekomplikationer eller for at nedsætte mængden af calcium).
- hvis du har eller har haft nyreproblemer.
- hvis du ikke kan tage dagligt kalktilskud.
- hvis du har fået fjernet en eller flere af biskjoldbruskkirtlerne på halsen ved en operation.
- hvis du har fået fjernet dele af tarmen.

Efter markedsføring af produktet er en bivirkning kaldet osteonekrose i kæben (knogleskade i kæben) blevet set hos patienter behandlet med Aclasta (zoledronsyre) mod osteoporose. Osteonekrose i kæben kan også opstå efter, at behandlingen er stoppet.

Det er vigtigt at prøve at undgå udvikling af osteonekrose i kæben, da det er en smertefuld lidelse, som kan være svær at behandle. For at mindske risikoen for udvikling af osteonekrose i kæben, er der nogle forholdsregler, du bør tage.

Før du får Aclasta-behandling, skal du fortælle din læge, farmaceut eller sundhedspersonale, hvis

- du har nogle problemer med din mund eller tænder, som fx dårlig mundhygiejne, tandkødslidelser, eller en planlagt tandudtrækning;
- du ikke får regelmæssig tandpleje eller ikke har haft et tandeftersyn i lang tid;
- du ryger (det kan øge risikoen for tandproblemer);
- du tidligere er blevet behandlet med bisfosfonat (bruges til at behandle eller forebygge knoglekomplikationer);
- du tager medicin kaldet kortikosteroider (fx prednisolon eller dexamethason);
- du har kræft.

Din læge vil måske bede dig om at få et tandeftersyn, før du starter behandling med Aclasta.

Mens du er i behandling med Aclasta, skal du holde en god mundhygiejne (inkl. regelmæssig tandbørstning) og gå til regelmæssige tandeftersyn. Hvis du bruger tandproteser, skal du sikre dig, at de passer dig ordentligt. Hvis du er i gang med tandbehandling eller skal gennemgå kæbekirurgi (fx en tandudtrækning), skal du fortælle din læge om din tandbehandling, og fortælle din tandlæge, at du er i behandling med Aclasta. Kontakt straks din læge eller tandlæge, hvis du får nogle problemer med din mund eller tænder, som fx tab af tænder, smerte eller hævelse, eller manglende sårheling eller pus fra såret, da dette kan være tegn på osteonekrose i kæben.

### Overvågning

Din læge bør tage en blodprøve for at kontrollere din nyrefunktion (kreatininniveau) før hver Aclastadosis. Det er vigtigt, at du drikker mindst 2 glas væske (fx vand) inden for et par timer før behandling med Aclasta, som anvist af sundhedspersonalet.

### **Børn og unge**

Aclasta frarådes til personer under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Aclasta**

Fortæl altid lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er vigtigt, at lægen har kendskab til al den medicin du bruger, specielt hvis du bruger anden medicin, som man ved, kan skade nyrerne (fx aminoglykosider) eller diuretika ("vanddrivende midler"), der kan forårsage dehydrering.

### **Graviditet og amning**

Du må ikke få Aclasta, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Spørg din læge, farmaceuten eller sundhedspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

### **Trafik og arbejdssikkerhed**

Hvis du føler dig svimmel, mens du tager Aclasta, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, før du har det bedre.

### **Aclasta indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml Aclasta (1 hætteglas), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan får du Aclasta**

Følg nøje alle instruktioner, du får af lægen eller sygeplejersken. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

### **Osteoporose**

Den sædvanlige dosis er 5 mg, der gives som én infusion pr. år i en vene af din læge eller sygeplejerske. Infusionen vil vare mindst 15 minutter.

Hvis du for nylig har brækket din hofte, anbefales det at Aclasta gives to eller flere uger efter din hofteoperation.

Det er vigtigt, at du tager tilskud af calcium og D-vitamin (fx tabletter) efter lægens anvisninger.

For osteoporose virker Aclasta i 1 år. Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal komme tilbage og få din næste dosis.

### **Pagets sygdom**

Til behandling af Pagets sygdom bør Aclasta kun ordineres af læger med erfaring i behandlingen af Pagets sygdom af knoglerne.

Den sædvanlige dosis er 5 mg, som indgives af din læge eller sygeplejerske som en infusion i en vene. Infusionen vil vare mindst 15 minutter. Aclasta kan virke i mere end et år, og din læge vil fortælle dig, om du skal behandles igen.

Din læge kan råde dig til at tage et tilskud af calcium og D-vitamin (fx tabletter) i mindst de første ti dage, efter du har fået Aclasta. Det er vigtigt, at du følger dette råd nøje, så mængden af calcium i blodet ikke bliver for lav i perioden efter infusionen. Din læge vil fortælle dig om de symptomer, som forbindes med hypokalcæmi (for lavt indhold af calcium i blodet).

### **Brug af Aclasta sammen med mad og drikke**

Sørg for at drikke tilstrækkelig væske (mindst 1 eller 2 glas) før og efter behandling med Aclasta, som din læge har fortalt dig. Det vil hjælpe dig med at undgå væsketab. Du kan spise normalt den dag, du får behandling med Aclasta. Dette er specielt vigtigt for patienter, der tager diuretika ("vandrivende") og for ældre patienter (65 år eller derover).

### **Hvis du har glemt en dosis Aclasta**

Kontakt din læge eller dit hospital så hurtigt som muligt for at få en ny tid.

### **Før Aclasta-behandlingen stoppes**

Hvis du overvejer at stoppe Aclasta-behandlingen, bedes du gå til din næste tid og drøfte det med lægen. Din læge vil vejlede dig og beslutte, hvor længe du skal behandles med Aclasta.

Spørg lægen, farmaceuten eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Det er meget almindeligt, at der ses bivirkninger efter den første infusion (ses hos flere end 30 % af patienterne), mens det er mindre almindeligt efter de efterfølgende infusioner. Størstedelen af bivirkningerne, såsom feber og kulderystelser, smerter i muskler eller led og hovedpine, opstår inden for de første tre dage efter en dosis Aclasta. Symptomerne er almindeligvis milde til moderate og forsvinder inden for tre dage. Din læge kan anbefale mild smertestillende medicin som ibuprofen eller paracetamol for at mindske disse bivirkninger. Risikoen for at få disse bivirkninger aftager ved de efterfølgende doser Aclasta.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

#### Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Uregelmæssig hjerterytme (puls), kaldet atrieflimren, er set hos patienter behandlet med Aclasta for post-menopausal osteoporose. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om Aclasta forårsager denne uregelmæssige hjerterytme, men du skal kontakte din læge, hvis du oplever sådanne symptomer, efter du har fået Aclasta.

#### Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

Hævelse omkring øjnene, røde øjne, øjensmerter og øjenkløe eller lysfølsomme øjne.

#### Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

Sig det til lægen, hvis du får øresmerter, udflåd fra øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.

#### Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Smerter i mund og/eller kæbe, hævelse eller manglende sårheling i munden eller kæben, pus fra såret, følelseløshed eller en følelse af tunghed i kæben, eller løsningen af en tand; dette kan være tegn på knogleskade i kæben (osteonekrose). Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever sådanne symptomer, mens du er i behandling med Aclasta, eller efter at behandlingen er stoppet.

Nyreproblemer (fx nedsat mængde urin) kan forekomme. Din læge bør tage en blodprøve for at kontrollere din nyrefunktion før hver Aclastadosis. Det er vigtigt, at du drikker mindst 2 glas væske (fx vand), inden for et par timer før behandling med Aclasta, som anvist af sundhedspersonalet.

Hvis du oplever nogen af ovenstående bivirkninger, skal du straks kontakte din læge.

## **Aclasta kan også give andre bivirkninger**

### Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

Feber

### Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastninger, diarré, muskelsmerter, knogle- og/eller ledsmerter, smerter i ryg, arme eller ben, influenzalignende symptomer (fx træthed, kuldegysninger, led- og muskelsmerter), kuldegysninger, følelse af træthed og manglende interesse, svækkelse, smerter, sygdomsfølelse, hævelse og/eller smerte ved infusionsstedet.

Hos patienter med Pagets sygdom, er symptomer på grund af lavt calciumindhold i blodet, fx muskelkramper, følelseløshed eller en snurrende fornemmelse især omkring munden blevet rapporteret.

### Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

Influenza, øvre luftvejsinfektioner, nedsat antal røde blodlegemer, appetitløshed, søvnløshed, søvnighed, hvilket kan medføre nedsat opmærksomhed, prikkende følelse eller følelseløshed, ekstrem træthed, rysten, midlertidig tab af bevidsthed, øjeninfektion eller irritation eller betændelse med smerter og rødme, følelse af snurren, forhøjet blodtryk, rødme, hoste, åndenød, maveproblemer, mavesmerter, forstoppelse, mundtørhed, halsbrand, hududslæt, voldsom svedtendens, kløe, rødmen af huden, smerter i nakken, stivhed i muskler, knogler og/eller led, hævede led, muskelkramper, skuldersmerter, smerter i brystmuskler og brystkasse, betændelse i led, muskelsvaghed, unormal nyrefunktionstest, hyppig vandladning, hævede hænder, ankler eller fødder, tørst, tandpine, smagsforstyrrelser.

### Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

Usædvanlige brud på lårbensknoglen, primært hos patienter i langtidsbehandling for osteoporose, kan forekomme i sjældne tilfælde. Kontakt lægen, hvis du får smerter, svaghed eller ubehag i låret, hoften eller lysken, idet det kan være tidlige tegn på et muligt brud på lårbensknoglen. Lavt indhold af fosfat i blodet.

### Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Alvorlige allergiske reaktioner inklusive svimmelhed og vejrtrækningsbesvær, hævelse hovedsageligt af ansigt og hals, lavt blodtryk, dehydrering sekundært til symptomer som feber, opkastning og diarré efter behandlingen.

## **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Lægen, apoteket eller sygeplejersken ved, hvordan Aclasta skal opbevares korrekt.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og flasken efter EXP.
- Den uåbnede flaske kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Efter åbning skal produktet bruges med det samme for at undgå mikrober. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før brug brugerens ansvar og er normalt ikke mere end 24 timer ved 2°C - 8°C. Lad den afkølede opløsning få stuetemperatur før administration.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Aclasta indeholder:

- Aktivt stof: zoledronsyre. En flaske med 100 ml opløsning indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).  
En ml opløsning indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Aclasta er en klar, farveløs væske. Den leveres i plastikflasker med 100 ml infusionsvæske klar til brug. Den leveres i pakninger med én flaske eller i multipakninger med fem pakker, der hver indeholder én flaske. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Sandoz  
Tél: +33 800 45 57 99

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Sandoz AS  
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 SRL  
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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>



## INFORMATION TIL SUNDHEDSPERSONALET

Følgende oplysninger er tiltænkt sundhedspersonale (se afsnit 3):

### Tilberedelse og administration af Aclasta:

- Aclasta 5 mg infusionsvæske, opløsning er klar til brug.

Kun til engangsbrug. Ubrugt opløsning skal kasseres. Kun en klar opløsning, fri for partikler og misfarvning må benyttes. Aclasta må ikke blandes eller gives intravenøst med andre lægemidler og skal gives gennem en separat infusionsslange med en konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. Aclasta må ikke komme i kontakt med calciumholdige opløsninger. Hvis opløsningen opbevares i køleskab, skal den tempereres til stuetemperatur inden administration. Aseptiske arbejdsmetoder skal følges ved tilberedelse af infusionen. Infusionen skal gennemføres i henhold til medicinsk standardpraksis.

### Opbevaring af Aclasta

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på karton og flaske efter EXP.
- Den uåbnede flaske kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Efter åbning skal præparatet bruges straks for at undgå mikrobiel forurening. Hvis præparatet ikke bruges med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser, som normalt ikke vil være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C. Opløsninger, som opbevares i køleskab, skal have stuetemperatur før administration.