

**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 Aclasta-antoa. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäillä ( $\geq 65$ -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-infuusio laskimoon kerran vuodessa.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoja 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  $\geq 35$  ml/min.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### *Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ -vuotiaat)*

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

##### *Pediatriset potilaat*

Aclastaa ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Tietoja valmisteen käytöstä alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole saatavilla. Saatavissa olevat tiedot 5–17-vuotiaiden lasten hoidosta on kuvattu kohdassa 5.1.

#### 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.

Pakkausseoste 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. Dialyysiä 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 kehittyy 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 diafyseaalaisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa 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 rasisuurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilaille, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissä 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 epätavallisen murtuman varalta.

## Akuutin vaiheen reaktiot

Akuutin vaiheen reaktioita tai annostelun jälkeisiä oireita, kuten kuumetta, lihaskipua, flunssan kaltaisia oireita, nivelkipua ja päänsärkyä, on havaittu. Suurin osa oireista ilmeni kolmen päivän kuluessa Aclastan annosta.

Akuutin vaiheen reaktiot voivat joskus olla vakavia tai kestoaltaan pitkittyneitä. Annostelun jälkeisten oireiden ilmaantuvuutta voi vähentää antamalla potilaalle parasetamolia tai ibuprofeenia pian Aclastan annon jälkeen. On myös suositeltavaa siirtää hoitoa, jos potilas on kliinisesti epävakaa akuutin lääketieteellisen syyn vuoksi, ja akuutin vaiheen reaktiot voisivat olla ongelmallisia (ks. kohta 4.8).

## Yleistä

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 metaboloidu 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 tsoledronihappo 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 ennenaikaiseen tutkimuksen lopetukseen. Niinpä näiden tulosten perusteella ei voida määrittää Aclastan todellista vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisissä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### 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 %), katso ”akuutin vaiheen reaktiot” alla.

##### 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**

<b><i>Infektiot</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Influenssa, nenänielun tulehdus
<b><i>Veri ja imukudos</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Anemia
<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>	<i>Tuntematon**</i>	Yliherkkyysoireet, mm. harvinaisissa tapauksissa bronkospasmi, nokkosihottuma ja angioödeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i></b>	<i>Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset</i>	Hypokalsemia* Ruokahalun heikentyminen Hypofosfatemia
<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus
<b><i>Hermosto</i></b>	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Päänsärky, heitehuimaus Letargia, parestesia, uneliaisuus, vapina, pyörtyminen, makuhäiriö
<b><i>Silmät</i></b>	<i>Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset Tuntematon**</i>	Silmän verekkyyden Sidekalvotulehdus, silmäkipu Uveiitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikkäisyys Skleriitti ja parophthalmia (silmää ympäröivän sidekudoksen tulehdus)
<b><i>Kuulo ja tasapainoelin</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Kiertohuimaus

<b>Sydän</b>	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Eteisvärinä Sydämentykytys
<b>Verisuonisto</b>	<i>Melko harvinaiset Tuntematon**</i>	Hypertensio, punastuminen  Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Yskä, hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, refluksiesofagiitti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatulehdus <sup>#</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<i>Yleiset  Melko harvinaiset  Harvinaiset  Hyvin harvinaiset  Tuntematon**</i>	Lihaskipu, nivelkipu, luukipu, selkäkipu, raajakipu Niskakipu, tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristukset, tuki- ja liikuntaelimistön rintakipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus, lihasheikkous Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat† (bisfosfonaattien luokkavaikutus) Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) Leuan osteonekroosi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<i>Melko harvinaiset  Tuntematon**</i>	Veren kreatiniiniarvojen kohoaminen, tiheä virtsaisuus (pollakisuria), proteinuria Munuaisten toiminnan heikkeneminen. Dialyysiä 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 infuusion annon jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)



<b><i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>	<i>Hyvin yleiset</i> <i>Yleiset</i>	Kuume 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 akuutin vaiheen reaktioihin (annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin)
<b><i>Tutkimukset</i></b>	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen 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 eräässä 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*

Eräässä 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 syöpäpotilaille, 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.

#### *Akuutin vaiheen reaktiot*

Kokonaisprosenttiosuudet potilaista, joilla raportoitiin akuutin vaiheen reaktioita tai annostelun jälkeisiä oireita (sisältäen vakavat tapaukset) Aclastan annostelun jälkeen ovat seuraavat (yleisyydet perustuvat tutkimukseen, jossa hoidettiin vaihdevuosien jälkeistä osteoporoosia): kuume (18,1 %), lihaskipu (9,4 %), flunssan kaltaiset oireet (7,8 %), nivelkipu (6,8 %) ja päänsärky (6,5 %). Suurin osa näistä akuutin vaiheen reaktioista ilmaantui kolmen vuorokauden kuluessa Aclastan annosta. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita ja ne hävisivät kolmen vuorokauden kuluessa ilmaantumisestaan. Näiden haittojen ilmaantuvuus väheni seuraavien vuosittaisten Aclasta-annosten yhteydessä. Pienemmässä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia ehkäisevää estohoitoa (ks. kohta 4.4), hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin (19,5 %:lla ensimmäisen infuusion, 10,4 %:lla toisen infuusion ja 10,7 %:lla kolmannen infuusion jälkeen).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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-infuusiolla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Typpeä 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 affiniteetilla 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 keskivaikea 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 morfometrisiin nikamamurtumiin*

Aclasta vähensi merkitsevästi 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 Hoitoverailu 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 %, lonkkaluun 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 kolmannelta lääkannoksesta 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 tetrasykliinimerkintä. Mikrotietokonetomografia ( $\mu$ CT) 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-telopeptidit (b-CTX). Kerran vuodessa annettava 5 mg Aclasta-annos oli pienentänyt BSAP-arvoa lähtöarvosta merkitsevästi 30 % 12 kk kohdalla, ja 36 kk kohdalla BSAP oli edelleen 28 % alle lähtöarvon. PINP-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkitsevästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 52 % alle lähtöarvon. B-CTX-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkitsevästi 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 selkävaurioita johtuvia toiminnanrajoituksia (17,9 päivällä) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa selkävaurion takia (11,3 päivällä). Lumelääkkeeseen verrattuna Aclasta vähensi merkitsevästi myös päiviä, jolloin potilailla esiintyi luunmurtumista johtuvia toiminnanrajoituksia (vähentäminen 2,9 vrk) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa luunmurtumien takia (vähentäminen 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 (Aclastaa). 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. Aclastaa annettiin kerran vuodessa, kunnes vähintään 211:lle tutkimuspopulaatioon kuuluvalla henkilöllä 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 lihaksesta) 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 antoajankohdalle 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 terapeutinen vaste oli 96 % (169/176) ja seerumin alkalisen fosfataasin 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 tsoledonihapolla (7,7 vuotta) kuin risedronaatilla (5,1 vuotta) hoidetuilla potilailla.

Kuudella potilaalla, jotka saavuttivat terapeutisen 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.

#### Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin 5–17-vuotiaita pediatria potilaita, joita hoidettiin glukokortikoideilla ja joilla oli alentunut luun mineraalitiheys (lannerangan luuntiheyden Z-arvo -0,5 tai vähemmän) ja pienienergiainen murtuma / luun haurastumiseen liittyvä murtuma. Tutkimuksessa satunnaistettuun potilasjoukkoon (ITT populaatio)

kuului potilaita, jotka sairastivat reumatautien useita eri alatyyppejä, tulehduksellista suolistosairautta tai Duchennen lihasdystrofiaa. Tutkimus suunniteltiin tehtäväksi 92 potilaalla, mutta vain 34 potilasta osallistui tutkimukseen ja satunnaistettiin saamaan yhden vuoden ajan joko tsoledronihappoa infuusiona laskimoon kahdesti vuodessa annoksella 0,05 mg/kg (korkeintaan 5 mg) tai vastaavaa lumelääkettä. Kaikkien potilaiden täytyi saada taustahoitona D-vitamiinia ja kalsiumia.

Tsoledronihapon anto infuusiona johti lannerangan luuntiheyden Z-arvon suurenemiseen lähtötilanteesta (pienimpien neliösummien (LS) eron keskiarvo 0,41) 12 kuukauden kohdalla verrattuna lumelääkkeeseen (95 % lv 0,02; 0,81; 18 potilasta tsoledronihapporyhmässä ja 16 potilasta lumeryhmässä). 12 kk kohdalla havaittiin tsoledronihapporyhmässä luun aineenvaihdunnan kolmen merkkiaineen (P1NP, BSAP, NTX) arvon pienentyneen tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) verrattuna lumelääkeryhmään. Luun kokonaismineraalisällössä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia tsoledronihappoa saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä 6 ja 12 kk kohdalla. Lannerangan luuntiheyden Z-arvoon kohdistuvaa vaikutusta ei todettu 6 hoitokuukauden kohdalla. Ei ole selvää näyttöä siitä, että luuntiheyden muutoksilla olisi yhteys murtumien ehkäisyyn lapsilla, joiden luusto kasvaa.

Tsoledronihappoa saaneessa ryhmässä ei todettu uusia nikamamurtumia, kun taas lumeryhmässä todettiin kaksi uutta murtumaa.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia tsoledronihappoinfuusion jälkeen olivat nivelkipu (28 %), kuume (22 %), oksentelu (22 %), päänsärky (22 %), pahoinvointi (17 %), lihaskipu (17 %), kipu (17 %), ripuli (11 %) ja hypokalsemia (11 %).

Tsoledronihapporyhmässä useampi potilas ilmoitti vakavia haittatapahtumia (5 potilasta [27,8 %]) kuin lumelääkeryhmässä (1 potilas [6,3 %]).

Yllä mainitun päätutkimuksen 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa ei havaittu uusia kliinisiä murtumia. Kahdella potilaalla, yksi kummastakin päätutkimuksen hoitoryhmistä (tsoledronihapporyhmä: 1/9, 11,1 % ja lumelääkeryhmä: 1/14, 7,1 %), oli kuitenkin uusia morfometrisiä nikamamurtumia. Uusia turvallisuuslöydöksiä ei ollut.

Näiden tutkimusten perusteella ei pystytä päättämään pitkän aikavälin turvallisuustietoa tästä potilaspopulaatiosta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Aclasta-valmisteen käytöstä 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 kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 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 infuusiona.

### 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 plasmaan 28 päivän välein tapahtuvan toistuvan annon jälkeen. Ensimmäiset poistumisvaiheet ( $\alpha$  ja  $\beta$ ,  $t_{1/2}$ -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  $39 \pm 16$  % 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-entsyymien 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  $75 \pm 33$  % kreatiniinipuhdistumasta. Keskiarvo 64 tutkitulla potilaalla oli  $84 \pm 29$  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-annosinfuusioidutkimuksissa 1,0 mg/kg (kuusi kertaa ihmiselle suositeltu hoitoaltistus AUC:n perusteella) oli hyvin siedetty eikä se vaikuttanut munuasiin.

#### Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Tsoledronihapon munuaissiedettävyyttä todettiin rotilla, joille oli annettu tsoledronihappoa laskimoon 0,6 mg/kg 15 minuutin infuusioina kuusi kertaa kolmen päivän välein (kumulatiivinen annos vastasi noin kuusinkertaisia AUC-tasoja 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-tasoja 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 tarkoitettun 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 metafyysialueilla 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 Kesto aika**

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**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. huhtikuuta 2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. tammikuu 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<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  
LÄÄKEVALMISTEEN 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 velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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. 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) YKSIKKÖPAKATULLE  
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**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/308/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

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**

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

**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**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**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**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/308/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**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, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. 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 lujuuteen. 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 pienenemään, 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 normaaliiksi, 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 munuaistautilia.
- 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 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 kreatiinipitoisuuden) 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.

### **Muut lääkevalmisteet ja Aclasta**

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

Lääkärin on tärkeä tietää kaikista käyttämistäsi lääkkeistä, erityisesti jos käytät lääkkeitä, joiden tiedetään olevan haitallisia munuaisillesi (esim. aminoglykosideja) tai nesteenoistolääkkeitä 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.

### **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) lääkärin 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 (nesteenoistolääkkeitä) 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 Aclasta vaihdevuosien 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.

#### Tuntematon (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 hättävähäikutukset (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 munuaiskoikeessa, poikkeava tiheä virtsaaminen, käsien, nilkkojen ja jalkojen turpoaminen, jano, hammassärkyä, makuaistin häiriöitä.

#### Harvinaiset hättävähäikutukset (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 epämuikavaa 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 akuutin vaiheen reaktioihin (annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin).

### **Hättävähäikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset hättävähäikutuksia, kerro niistä lääkäriille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävähäikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkaus-selosteessa. Voit ilmoittaa hättävähäikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävähäikutuksista 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 lämmitä 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**

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

### **Valmistaja**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<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.