

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Aclasta 5 mg innrennslislyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert glas með 100 ml af lausn inniheldur 5 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

Hver ml af lausninni inniheldur 0,05 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær og litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Til meðferðar við beinþynningu

- hjá konum eftir tíðahvörf
- hjá fullorðnum körlum

sem eru í aukinni hættu á beinbrotum, þar með talið eftir nýlegt mjaðmarbrot vegna minniháttar áverka.

Til meðferðar við beinþynningu vegna langvarandi almennrar (systemic) meðferðar með barksterum

- hjá konum eftir tíðahvörf
- hjá fullorðnum körlum

sem eru í aukinni hættu á beinbrotum.

Til meðferðar við Pagetssjúkdómi í beinum hjá fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Áður en Aclasta er gefið verður að tryggja fullnægjandi vökvun sjúklinga. Þetta er sér í lagi mikilvægt hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) og hjá sjúklingum í þvagræsimeðferð.

Mælt er með fullnægjandi inntöku kalsíums og D-vítamíns í tengslum við notkun Aclasta.

#### Beinþynning

Til meðferðar við beinþynningu eftir tíðahvörf, beinþynningu hjá körlum og til meðferðar við beinþynningu vegna langvarandi almennrar (systemic) meðferðar með barksterum, er ráðlagður skammtur af Aclasta 5 mg, gefið í einum skammti með innrennsli í bláæð, einu sinni á ári.

Ekki er þekkt hver ákjósanlegasta lengd meðferðar með bisfosfonötum við beinþynningu er. Reglulega skal endurmeta þörf á áframhaldandi meðferð að teknu tilliti til ávinnings og hugsanlegrar áhættu af meðferð með Aclasta hjá hverjum sjúklingi fyrir sig, sérstaklega eftir að meðferð hefur staðið í 5 ár eða lengur.

Hjá sjúklingum með nýlegt mjaðmarbrot vegna minniháttar áverka er ráðlagt að gefa Aclasta innrennsli að minnsta kosti tveimur vikum eftir að mjaðmarbrotið hefur verið lagfært (sjá kafla 5.1).  
Hjá sjúklingum með nýlegt mjaðmarbrot vegna minniháttar áverka er mælt með því að gefa 50.000 til 125.000 a.e. hleðsluskammt af D-vítamíni til inntöku eða í vöðva, fyrir fyrsta Aclasta innrennslið.

#### Pagetssjúkdómur

Til meðferðar við Pagetssjúkdómi eiga einungis lækningar með reynslu af meðferð við Pagetssjúkdómi í beinum að ávísa Aclasta. Ráðlagður skammtur er 5 mg af Aclasta, gefið í einum skammti með innrennsli í bláæð. Eindregið er mælt með fullnægjandi kalsíumuppbót, hjá sjúklingum með Pagetssjúkdóm, sem samsvarar að minnsta kosti 500 mg af kalsíum tvisvar sinnum á dag, í að minnsta kosti 10 daga eftir notkun Aclasta (sjá kafla 4.4).

Endurtekin meðferð við Pagetssjúkdómi: Eftir meðferð með Aclasta við Pagetssjúkdómi í upphafi, kemur langvarandi sjúkdómshlé hjá sjúklingum sem svara meðferðinni. Endurtekin meðferð felst í viðbótarinnrennsli í bláæð með 5 mg af Aclasta eftir hlé í eitt ár eða lengur frá upphaflegu meðferðinni hjá sjúklingum sem hefur versnað aftur. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um endurtekna meðferð við Pagetssjúkdómi (sjá kafla 5.1).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Aclasta má ekki gefa sjúklingum með úthreinsun kreatínins  $< 35$  ml/mín. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ekki þarf að breyta skammti handa sjúklingum með úthreinsun kreatínins  $\geq 35$  ml/mín.

##### *Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi*

Ekki þarf að breyta skammti (sjá kafla 5.2).

##### *Aldraðir ( $\geq 65$ ára)*

Ekki þarf að breyta skammti, vegna þess að aðgengi, dreifing og brotthvarf var svipað hjá öldruðum sjúklingum og yngri einstaklingum.

##### *Börn*

Aclasta er ekki ætlað börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn yngri en 5 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar um börn á aldrinum 5 til 17 ára eru tilgreindar í kafla 5.1.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Aclasta er gefið með innrennsli í bláæð, um innrennislögn með ventli, hægt og með jöfnum innrennslis hraða. Ekki má gefa innrennslið á skemmri tíma en 15 mínútum. Sjá kafla 6.6 varðandi upplýsingar um innrennsli Aclasta.

Sjúklingar á meðferð með Aclasta eiga að fá fylgiseðilinn og minnisspjaldið fyrir sjúklinga.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu, einhverjum bisfosfonötum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með blóðkalsíumlækkun (sjá kafla 4.4).
- Verulega skert nýrnastarfsemi með úthreinsun kreatínins  $< 35$  ml/mín. (sjá kafla 4.4).
- Meðganga og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Nýrnastarfsemi

Aclasta má ekki nota handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins < 35 ml/mín.) vegna aukinnar hættu á nýrnabilun hjá þessum sjúklingum.

Greint hefur verið frá skertri nýrnastarfsemi eftir gjöf Aclasta (sjá kafla 4.8). Einkum hjá sjúklingum sem höfðu ófullnægjandi nýrnastarfsemi fyrir eða aðra áhættuþætti svo sem háan aldur, samhliða notkun lyfja sem hafa eiturverkanir á nýru, samhliða meðferð með þvagræsilyfjum (sjá kafla 4.5) eða vökvaskort sem hefur átt sér stað eftir gjöf Aclasta. Skert nýrnastarfsemi hefur komið fram hjá sjúklingum eftir einn skammt. Nýrnabilun sem þarfnast skilunarmeðferðar eða sem reynst hefur banvæn, hefur mjög sjaldan átt sér stað hjá sjúklingum með undirliggjandi skerðingu á nýrnastarfsemi eða með aðra áhættuþætti sem tilgreindir eru hér að framan.

Eftirfarandi varúðarreglur skulu hafðar í huga til þess að lágmarka hættu á aukaverkunum á nýru:

- Reikna skal úthreinsun kreatínins út frá raunverulegri líkamsþyngd samkvæmt Cockcroft-Gault reiknireglunni fyrir gjöf hvers skammts af Aclasta.
- Tímabundin aukning kreatínins í sermi getur verið meiri hjá sjúklingum sem eru með undirliggjandi skerðingu á nýrnastarfsemi.
- Huga skal að eftirliti með magni kreatínins í sermi hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu.
- Nota skal Aclasta með varúð samhliða öðrum lyfjum sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).
- Tryggja verður viðeigandi vökvagjöf fyrir sjúklinga, sér í lagi fyrir aldraða sjúklinga og þá sem eru á þvagræsilyfjum, áður en Aclasta er gefið.
- Hver skammtur af Aclasta á ekki að vera stærri en 5 mg og innrennslistíminn á að vera að minnsta kosti 15 mínútur (sjá kafla 4.2).

##### Blóðkalsíumlækkun

Fyrirliggjandi blóðkalsíumlækkun verður að meðhöndla með fullnægjandi inntöku kalsíums og D-vítamíns áður en meðferð með Aclasta hefst (sjá kafla 4.3). Aðrar raskanir á efnaskiptum steinefna verður einnig að meðhöndla með fullnægjandi hætti (t.d. minnkaða starfsemi kalkkirtla og vanfrásog kalsíums frá meltingarvegi). Læknar ættu að íhuga klínískt eftirlit með þessum sjúklingum.

Hraðari umsetning beina er einkennandi fyrir Pagetssjúkdóm í beinum. Vegna þess hve hratt áhrif zoledronsýru á umsetningu beina koma fram getur komið fram tímabundin blóðkalsíumlækkun, stundum með einkennum, og yfirleitt er hún mest fyrstu 10 dagana eftir innrennsli Aclasta (sjá kafla 4.8).

Mælt er með fullnægjandi inntöku kalsíums og D-vítamíns, í tengslum við notkun Aclasta. Einnig er eindregið mælt með fullnægjandi kalsíumuppbót, hjá sjúklingum með Pagetssjúkdóm, sem samsvarar að minnsta kosti 500 mg af kalsíum tvisvar sinnum á dag, í að minnsta kosti 10 daga eftir notkun Aclasta (sjá kafla 4.2).

Upplýsa skal sjúklinga um einkenni blóðkalsíumlækkunar og hafa skal fullnægjandi klínískt eftirlit með þeim þann tíma sem áhættan er fyrir hendi. Mælt er með því að kalsíumpéttni í sermi sé mæld, hjá sjúklingum með Pagetssjúkdóm, áður en Aclasta innrennsli er gefið.

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá verulegum og stundum hamlandi beinverkjum, liðverkjum og/eða vöðvaverkjum hjá sjúklingum sem nota bisfosfonöt, þ. á m. zoledronsýru (sjá kafla 4.8).

##### Beindrep í kjálka

Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka eftir markaðssetningu lyfsins, hjá sjúklingum á meðferð með Aclasta (zoledronsýru) við beinþynningu (sjá kafla 4.8).

Seinka skal upphafi meðferðar eða nýrri meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár í mjúkvef í munni sem ekki eru gróin. Tannlæknisskoðun ásamt fyrirbyggjandi tannvernd og einstaklingsbundnu mati á ávinningi-áhættu er ráðlagt fyrir meðferð með Aclasta hjá sjúklingum með samhliða áhættuþætti.

Eftirfarandi skal haft í huga þegar lagt er mat á hættu á að sjúklingur fái beindrep í kjálka:

- Virkni lyfsins sem hamlar beineyðingu (bone resorption) (mjög öflugum lyfjum fylgir aukin hætta), íkomuleið (lyfjagjöf utan meltingarvegar fylgir aukin áhætta) og samanlagður skammtur af meðferð við beineyðingu.
- Krabbamein, samhliða sjúkdómar (t.d. blóðleysi, blóðstorkukvillar, sýking), reykingar.
- Samhliðameðferð: Barksterar, krabbameinslyfjameðferð, hemlar á nýæðamyndun, geislameðferð á höfuð og háls.
- Léleg tannhirða, sjúkdómur í tannholdi, gervitennur sem passa illa, saga um tannsjúkdóma, ífarandi tannaðgerð, t.d. tanndráttur.

Hvetja skal alla sjúklinga til að viðhalda góðri tannheilsu, fara í reglubundnar skoðanir til tannlæknis og tilkynna tafarlaust um öll einkenni frá munni svo sem lausar tennur, verk eða þrota, sár gróa ekki eða útferð er úr sárum, meðan á meðferð með zoledronsýru stendur. Gæta skal varúðar við ífarandi tannaðgerðir meðan á meðferð stendur og forðast skal slíkar aðgerðir í tímalegri nálægð við meðferð með zoledronsýru.

Setja skal upp meðferðaráætlun fyrir sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánu samstarfi við lækinn og tannlækni eða kjálkaskurðlækni með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga skal tímabundið hlé á meðferð með zoledronsýru þar til sjúkdómurinn gengur til baka og áhættuþættir sem hafa áhrif á sjúkdóminn hafa verið mildaðir þegar það er hægt.

### Beindrep í hlust

Skýrt hefur verið frá beindrepi í hlust við notkun bisfosfonata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í hlust eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Hafa skal í huga hugsanlegt beindrep í hlust hjá sjúklingum sem nota bisfosfonöt og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

### Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfonötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulínu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggnum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfonötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa. Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfonötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfonötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

### Bráðaviðbrögð

Bráðaviðbrögð (acute phase reactions) eða einkenni eftir lyfjagjöf eins og hiti, vöðvaverkir, flensulík einkenni, liðverkir og höfuðverkur hafa komið fram. Meirihluti þeirra kom fram innan þriggja daga eftir gjöf Aclasta.

Bráðaviðbrögð geta stundum verið alvarleg eða langvarandi. Hægt er að draga úr tíðni einkenna eftir lyfjagjöf með því að gefa parasetamól eða íbúprófen stuttu eftir gjöf Aclasta. Einnig er ráðlagt að fresta meðferð ef sjúklingurinn er klínískt óstöðugur vegna bráðaveikinda og ef bráðaviðbrögð gætu reynst erfið (sjá kafla 4.8).

### Almennt

Önnur lyf sem innihalda virka efnið zoledronsýru eru fáanleg til notkunar við krabbameinslækningar. Sjúklingar á meðferð með Aclasta eiga ekki að fá samhliðameðferð með slíkum lyfjum eða nokkru öðru bisfosfonati, þar sem samanlögð áhrif þessara lyfja eru ekki þekkt.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju 100 ml hettuglasi af Aclasta, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf. Zoledronsýra umbrotnar ekki í blóðrásinni og *in vitro* hefur hún ekki áhrif á cytochrom P450 ensím manna (sjá kafla 5.2). Zoledronsýra er ekki mikið bundin plasmapróteinum (um það bil 43-55% bundin) og milliverkanir vegna útruðnings lyfja sem eru mikið próteinbundin eru því ólíklegar.

Brotthvarf zoledronsýru verður með útskilnaði um nýru. Gæta skal varúðar þegar zoledronsýra er gefin samhliða lyfjum sem geta haft marktæk áhrif á nýrnastarfsemi (t.d. aminoglycosid eða þvagræsilyf sem geta valdið vökvaskorti) (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, getur almenn útsetning fyrir lyfjum sem skiljast aðallega út um nýru og notuð eru samhliða, aukist.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Konur á barneignaraldri

Notkun Aclasta er ekki ráðlögð hjá konum á barneignaraldri.

#### Meðganga

Ekki má nota Aclasta á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun zoledronsýru á meðgöngu. Rannsóknir á zoledronsýru hjá dýrum hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, þar með talið vanskapanir (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

#### Brjóstagjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Aclasta (sjá kafla 4.3). Ekki er þekkt hvort zoledronsýra skilst út í brjóstamjólk.

#### Frjósemi

Lagt var mat á hugsanlegar aukaverkanir zoledronsýru á frjósemi foreldra og F1 kynslóðar hjá rottum. Þetta voru ýkt lyfjafræðileg áhrif sem talin eru tengjast því að sameindin hindrar flutning kalsíums í beinum, en það veldur blóðkalsíumlækkun á tímabilinu í kringum fæðingu, sem eru áhrif lyfja í flokki bisfosfonata, erfiðleikum í fæðingu (dystocia) og því var rannsókninni hætt fyrir en til stóð. Þessar niðurstöður komu því í veg fyrir að hægt væri að ákvarða endanlega hver áhrif Aclasta á frjósemi hjá mönnum eru.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aukaverkanir, svo sem sundl, geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í heild var hundraðshlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir 44,7% eftir fyrstu innrennslisgjöf, 16,7% eftir aðra og 10,2% eftir þriðju innrennslisgjöf. Tíðni einstakra aukaverkana eftir fyrstu innrennslisgjöf var: hiti (17,1%), vöðvaverkir (7,8%), influensulíkur sjúkleiki (6,7%), liðverkir (4,8%) og höfuðverkur (5,1%), sjá „Bráðaviðbrögð“ hér fyrir neðan.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í töflu 1 eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1**

<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	Inflúensa, nefkoxsbólga
<i>Blóð og eitlar</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðleysi
<i>Ónæmiskerfi</i>	<i>Tíðni ekki þekkt**</i>	Ofnæmisviðbrögð, þar með talin mjög sjaldgæf tilvik berkjukrampa, ofsakláða og ofsabjúgs og tilvik bráðafnæmisviðbragða/losts sem koma örsjaldan fyrir
<i>Efnaskipti og næring</i>	<i>Algengar</i> <i>Sjaldgæfar</i> <i>Mjög sjaldgæfar</i>	Blóðkalsíumlækkun* Minnkuð matarlyst Blóðfosfatlækkun
<i>Geðræn vandamál</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	Svefnleysi
<i>Taugakerfi</i>	<i>Algengar</i> <i>Sjaldgæfar</i>	Höfuðverkur, sundl. Drungi, húðskynstruflanir, svefnhöfgi, skjálfti, yfirlið, bragðskynstruflanir
<i>Augu</i>	<i>Algengar</i> <i>Sjaldgæfar</i> <i>Mjög sjaldgæfar</i> <i>Tíðni ekki þekkt**</i>	Blóðsókn í auga Slímhimnubólga, augnverkur. Æðahjúpsbólga, grunn hvítubólga, lithimnubólga Hvítubólga og bólga í bandvef umhverfis augun (parophthalmia)
<i>Eyru og völungarhús</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	Svimi
<i>Hjarta</i>	<i>Algengar</i> <i>Sjaldgæfar</i>	Gáttatif Hjartsláttarónot
<i>Æðar</i>	<i>Sjaldgæfar</i> <i>Tíðni ekki þekkt**</i>	Háþrýstingur, andlitsroði Lágþrýstingur (sumir sjúklingarnir voru með undirliggjandi áhættuþætti)
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	Hósti, mæði

<b>Meltingarfæri</b>	<i>Algengar</i> <i>Sjaldgæfar</i>	Ógleði, uppköst, niðurgangur Meltingartruflanir, kviðverkir í efri hluta kviðar, kviðverkir, maga- og vélindabakflæði, hægðatregða, munnþurrkur, vélindabólga, tannpína, magabólga <sup>#</sup>
<b>Húð og undirhúð</b>	<i>Sjaldgæfar</i>	Útbrot, ofsviti, kláði, roðapöt
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	<i>Algengar</i>  <i>Sjaldgæfar</i>  <i>Mjög</i> <i>sjaldgæfar</i>  <i>Koma</i> <i>örsjaldan fyrir</i> <i>Tíðni ekki</i> <i>þekkt**</i>	Vöðvaverkir, liðverkir, beinverkir, bakverkir, verkir í útlimum Verkur í hálsi, stífleiki í stoðkerfi, þroti í liðum, vöðvakrampar, brjóstverkur frá stoðkerfi, stoðkerfisverkir, stífleiki í liðum, iktsýki, máttleysi í vöðvum Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol† (aukaverkun af lyfjum í flokki bisfosfonata) Beindrep í hlust (aukaverkanir tengdar lyfjaflokki bisfosfonata) Beindrep í kjálka (sjá kafla 4.4 og 4.8 Lyfjaflokkstengd áhrif)
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	<i>Sjaldgæfar</i>  <i>Tíðni ekki</i> <i>þekkt**</i>	Blóðkreatíninhækkun, óeðlilega tíð þvagliát, prótín í þvagi Skert nýrnastarfsemi. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um nýrnabilun sem þarfnast skilunarmeðferðar og mjög sjaldgæfum tilvikum sem reynst hafa banvæn hjá sjúklingum með ófullnægjandi nýrnastarfsemi fyrir eða aðra áhættuþætti, svo sem háan aldur, samhliða notkun lyfja sem hafa eiturvekanir á nýru, samhliða meðferð með þvagræsilyfjum eða vökvaskort sem átti sér stað eftir innrennslisgjöfina (sjá kafla 4.4 og 4.8 Lyfjaflokkstengd áhrif)
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	<i>Mjög algengar</i> <i>Algengar</i>  <i>Sjaldgæfar</i>  <i>Tíðni ekki</i> <i>þekkt**</i>	Hiti Inflúensulíkur sjúkleiki, kuldahrollur, þreyta, þróttleysi, verkir, lasleiki, viðbrögð á stungustað Bjúgur á útlimum, þorsti, bráðaviðbrögð (acute phase reaction), brjóstverkur sem ekki kemur frá hjarta Vökvaskortur sem er afleiðing af bráðaviðbrögðum (einkennum eftir lyfjagjöf, svo sem hita, uppköstum og niðurgangi)
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	<i>Algengar</i> <i>Sjaldgæfar</i>	Aukið C-reactive prótein Blóðkalsíumlækkun.

<sup>#</sup> Kom fram hjá sjúklingum á samhliða meðferð með barksterum.

\* Eingöngu algengt í Pagetssjúkdómi.

\*\* Byggt á tilkynningum eftir markaðssetningu. Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

† Hefur komið fram eftir markaðssetningu lyfsins.



## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Gáttatíf

Í HORIZON – lykilrannsókn á brotum (pivotal fracture trial [PFT]) (sjá kafla 5.1) var heildartíðni gáttatífs 2,5% (96 af 3.862) hjá sjúklingum sem fengu Aclasta og 1,9% (75 af 3.852) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni gáttatífs sem alvarleg aukaverkun var aukin hjá sjúklingum sem fengu Aclasta (1,3%) (51 af 3.862) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (0,6%) (22 af 3.852). Orsakir aukinnar tíðni gáttatífs eru óþekktar. Í rannsóknunum á beinþynningu (PFT, HORIZON – rannsókn á endurteknum brotum (Recurrent Fracture Trial [RFT])) var samanlögð tíðni gáttatífs sambærileg milli Aclasta (2,6%) og lyfleysu (2,1%). Samanlögð tíðni gáttatífs sem alvarleg aukaverkun var 1,3% fyrir Aclasta og 0,8% fyrir lyfleysu.

### Lyfjaflokkstengd áhrif

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Zoledronsýra hefur verið sett í samband við skerðingu á nýrnastarfsemi sem kemur fram sem rýrnun á nýrnastarfsemi (þ.e. blóð kreatínín-hækkun) og í mjög sjaldgæfum tilvikum sem bráð nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi hefur sést eftir notkun zoledronsýru, einkum hjá sjúklingum sem fyrir voru í hættu vegna ófullnægjandi nýrnastarfsemi eða aðrir áhættuþættir voru til staðar (t.d. hár aldur, krabbameinssjúklingar í krabbameinslyfjameðferð, samhlíða notkun lyfja sem hafa eitruverkanir á nýru, samhlíða meðferð með þvagræsilyfjum, verulegur vökvaskortur). Flestir sjúklinganna fengu 4 mg skammt á 3-4 vikna fresti, en skert nýrnastarfsemi hefur sést hjá sjúklingum eftir einn skammt.

Í klínískri rannsókn á beinþynningu var breytingin á kreatínínúthreinsun (mæld árlega áður en lyfið var gefið), tíðni nýrnabilunar og skerðingar á nýrnastarfsemi sambærileg hjá þeim sem fengu Aclasta og þeim sem fengu lyfleysu á þriggja ára tímabili. Tímabundin aukning kom fram á þéttni kreatíníns í sermi innan 10 daga hjá 1,8% sjúklinga sem fengu meðferð með Aclasta en hjá 0,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

#### *Blóðkalsíumlækkun*

Í klínískri rannsókn á beinþynningu varð umtalsverð lækkun á blóðþéttni kalsíums (innan við 1,87 mmól/l) hjá u.þ.b. 0,2% sjúklinga eftir gjöf Aclasta. Engin tilvik blóðkalsíumlækkunar með einkennum komu fram.

Í rannsóknunum á Pagetssjúkdómi greindist blóðkalsíumlækkun með einkennum hjá u.þ.b. 1% sjúklinga, en gekk til baka í öllum tilvikum.

Rannsóknaniðurstöður sýna að tímabundin einkennalaus kalsíumlækkun, niður fyrir eðlileg viðmiðunarmörk (undir 2,10 mmól/l) átti sér stað hjá 2,3% sjúklinga sem fengu meðferð með Aclasta í stórrí klínískri rannsókn, samanborið við 21% sjúklinga sem fengu meðferð með Aclasta í rannsóknunum á Pagetssjúkdómi. Tíðni of lágs kalsíums var miklu lægri við áframhaldandi innrennslisgjafir.

Allir sjúklingarnir fengu fullnægjandi D-vítamín og kalsíumuppbót í rannsókninni á beinþynningu eftir tíðahvörf, í rannsókninni á fyrirbyggingu klínískra brota eftir mjaðmarbrot og rannsóknunum á Pagetssjúkdómi (sjá einnig kafla 4.2). Í rannsókninni á fyrirbyggingu klínískra brota eftir nýlegt mjaðmarbrot var þéttni D-vítamíns ekki mæld reglulega en meirihluti sjúklinganna fékk hleðsluskammt af D-vítamíni fyrir gjöf Aclasta (sjá kafla 4.2).

#### *Staðbundin viðbrögð*

Í stórrí klínískri rannsókn var greint frá staðbundnum viðbrögðum á stungustað (0,7%), svo sem roða og þrota og/eða verk, eftir gjöf zoledronsýru.

#### *Beindrep í kjálka*

Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem hamla beineyðingu, þ. á m. zoledronsýru (sjá kafla 4.4). Í stórrí klínískri rannsókn á 7.736 sjúklingum var greint frá beindrepi í kjálka hjá einum sjúklingi sem var á meðferð með Aclasta og einum sjúklingi sem fékk lyfleysu. Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka eftir markaðssetningu

Aclasta.

#### *Bráðaviðbrögð*

Heildarhlutfall sjúklinga sem greindu frá bráðaviðbrögðum eða einkennum eftir lyfjagjöf (þar með talið alvarlegum tilvikum) eftir gjöf Aclasta er eftirfarandi (tíðni fengin úr rannsókn á meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf): hiti (18,1%), vöðvaverkir (9,4%), flensulík einkenni (7,8%), liðverkir (6,8%) og höfuðverkur (6,5%). Meirihlutinn kom fram innan fyrstu 3 daganna eftir gjöf Aclasta. Meirihluti þessara einkenna var vægur eða miðlungsalvarlegur og gekk til baka innan 3 daga frá því að þau komu fram. Tíðni einkennanna minnkaði við síðari árlega skammta af Aclasta. Hlutfall sjúklinga sem fékk aukaverkanir var lægra í minni rannsókn (19,5% eftir fyrsta innrennsli, 10,4% eftir annað innrennsli og 10,7% eftir þriðja innrennsli) þar sem fyrirbyggjandi aðgerðir gegn aukaverkunum voru notaðar (sjá kafla 4.4).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Klínísk reynsla af bráðri ofskömmun er takmörkuð. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá stærri skammta en ráðlagðir eru. Við ofskömmun sem leiðir til klínískt marktækrar blóðkalsíumlækkunar má snúa því ástandi við með inntöku kalsíumuppbótar og/eða með innrennsli kalsíumglúkónats í bláæð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfonöt, ATC-flokkur: M05BA08.

#### Verkunarháttur

Zoledronsýra tilheyrir þeim flokki bisfosfonata sem innihalda köfnunarefni og verkar einkum á bein. Hún hamlar beineyðingu sem verður fyrir tilstilli beinátufrumna.

#### Lyfhrif

Sértæk áhrif bisfosfonata á bein byggjast á mikilli sækni þeirra í steinefnarík bein.

Helsta sameindin sem zoledronsýra tengist í beinátufrumunni er ensímið farnesylpyrofosfatasasyntasi (FPP). Hin langa verkun zoledronsýru byggist á mikilli bindisækni í virka setið á farnesylpyrofosfatasasyntasa og sterkri bindingu við steinefni beina.

Aclasta meðferð dró hratt úr umsetningu beina, úr hækkuðum gildum eftir tíðahvörf, en fram kom að beineyðingargildi voru í lágmarki eftir 7 daga og beinmyndunargildi eftir 12 vikur. Eftir það náðu beingildi jafnvægi innan þeirra gilda sem eru eðlileg fyrir tíðahvörf. Minnkun á gildum fyrir umsetningu beina varð ekki meiri við endurtekna árlega skammtagjöf.

#### Klínísk verkun við meðferð á beinþynningu eftir tíðahvörf (PFT)

Sýnt var fram á verkun og öryggi Aclasta 5 mg einu sinni á ári í 3 ár í röð, hjá konum eftir tíðahvörf (7.736 konur á aldrinum 65-89 ára), sem höfðu annaðhvort: BMD (bone mineral density) T-gildi fyrir lærleggsháls  $\leq -1,5$  og að minnsta kosti tvö lítil eða eitt miðlungsstórt brot á hryggjarlið til staðar; eða

BMD T-gildi fyrir lærleggsháls  $\leq -2,5$  ásamt því eða án þess að brot á hryggjarliðum væru til staðar. 85% sjúklinganna höfðu ekki fengið meðferð með bisfosfonati áður. Konur sem voru metnar m.t.t. tíðni hryggjarliðabrotu fengu ekki samhliða meðferð við beinþynningu, sem var gefin konum sem voru metnar m.t.t. mjaðmarbrota og allra klínískra brota. Samhliða meðferð við beinþynningu fólst í: gjöf calcitonins, raloxifens, tamoxifens, uppbótarmeðferð með hormónum og tiboloni, en ekki öðrum bisfosfonötum. Allar konurnar fengu 1.000 til 1.500 mg af kalsíumi og 400 til 1.200 a.e. af D-vítamíni daglega.

#### Áhrif á mæld hryggjarliðabrot

Aclasta dró marktækt úr tíðni eins eða fleiri nýrra hryggjarliðabrotu á þriggja ára tímabili og svo fljótt sem eftir eitt ár (sjá töflu 2).

**Tafla 2 Samantekt á verkun á hryggjarliðabrot eftir 12, 24 og 36 mánuði**

Niðurstaða	Aclasta (%)	Lyfleysa (%)	Raunlækkun á tíðni brota % (CI)	Hlutfallsleg lækkun á tíðni brota % (CI)
Að minnsta kosti eitt nýtt hryggjarliðabrot (0-1 ár)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Að minnsta kosti eitt nýtt hryggjarliðabrot (0-2 ár)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Að minnsta kosti eitt nýtt hryggjarliðabrot (0-3 ár)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p < 0,0001				

Sjúklingar, 75 ára og eldri, sem fengu meðferð með Aclasta sýndu 60% minnkun á hættu á hryggjarliðabrotum samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (p<0,0001).

#### Áhrif á mjaðmarbrot

Sýnt var fram á að Aclasta hafði stöðug áhrif á 3 ára tímabili sem leiddi til þess að hættan á mjaðmarbroti minnkaði um 41% (95% CI, 17% til 58%). Mjaðmarbrot áttu sér stað hjá 1,44% sjúklinga sem fengu meðferð með Aclasta samanborið við 2,49% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Minnkun áhættu var 51% hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með bisfosfonati áður og 42% hjá sjúklingum sem gefin var samhliða meðferð við beinþynningu.

#### Áhrif á öll klínísk brot

Öll klínísk brot voru staðfest með myndgreiningu og/eða klínískum einkennum. Samantekt á niðurstöðunum er sett fram í töflu 3.

**Tafla 3 Samanburður milli meðferða á tíðni helstu klínískra brota á þriggja ára tímabili**

Niðurstöður	Aclasta (N=3.875) tíðni atvika (%)	Lyfleysa (N=3.861) tíðni atvika (%)	Raunfækkun brota % (CI)	Minnkun hlutfallslegrar áhættu á tíðni brota % (CI)
Öll klínísk brot (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23, 42)**
Klínísk hryggjarliðabrot (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63, 86)**
Önnur brot en hryggjarliðabrot (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13, 36)*
*p-gildi < 0,001, **p-gildi < 0,0001				
(1) Fingur-, tá- og andlitsbrot undanskilin.				
(2) Þ. á m. klínísk brot á brjóstakassa og klínísk brot á lendhryggjarliðum.				

#### Áhrif á steinefnaþéttni beina (BMD)

Aclasta jók steinefnaþéttni marktækt í lendhrygg, mjöðmum og fjarenda sveifar (distal radius) samanborið við meðferð með lyfleysu, á öllum tímupunktum (6, 12, 24 og 36 mánuðir.). Meðferð með

Aclasta leiddi til 6,7% aukningar á steinefnabéttni í lendhrygg, 6,0% í mjöðm í heild, 5,1% í lærleggshálsi og 3,2% í fjarenda sveifar, á þremur árum samanborið við lyfleysu.

### Vefjafræði beina

Vefjasýni úr beinum voru tekin úr mjaðmarbeinskambi 1 ári eftir þriðja árlega skammtinn hjá 152 konum eftir tíðahvörf með beinþynningu sem fengu meðferð með Aclasta (N=82) eða lyfleysu (N=70). Vefjafræðileg magngreining sýndi 63% minnkun á umsetningu beina. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Aclasta greindist engin beinmeyra (osteomalacia), bandvefsmyndun í merg eða myndun ofinna (woven) beina. Tetracyklínmerking greindist í öllum nema einu sýnanna 82 sem tekin voru hjá sjúklingum í meðferð með Aclasta. Örtölvusneiðmyndargreining ( $\mu$ CT) sýndi aukningu á rúmmáli bjálkabeins (trabecular bone) og verndun bjálkabeinsbyggingar hjá sjúklingum í meðferð með Aclasta samanborið við lyfleysu.

### Beinumsetningarvísar

Alkalískur fosfatasi sértækur fyrir bein (BSAP), N-terminal forpeptíð af kollageni af gerð I (P1NP) í sermi og beta-C-telópeptíð (b-CTX) í sermi voru metin í undirhópum með á bilinu 517 til 1.246 sjúklingum, með reglulegu millibili meðan á rannsókninni stóð. Meðferð með 5 mg árlegum skammti af Aclasta hafði lækkað BSAP marktækt eða um 30% frá upphafsgildum eftir 12 mánuði og sú lækun hélst í 28% undir upphafsgildum eftir 36 mánuði. P1NP lækkaði marktækt eða um 61% niður fyrir upphafsgildi eftir 12 mánuði og hélst í 52% undir upphafsgildum eftir 36 mánuði. B-CTX lækkaði marktækt eða um 61% undir upphafsgildi eftir 12 mánuði og hélst 55% undir upphafsgildum eftir 36 mánuði. Allan þennan tíma voru beinumsetningarvísar innan þeirra marka sem þeir eru fyrir tíðahvörf, í lok hvers árs. Endurtekin skammtgjöf leiddi ekki til frekari lækkunar beinumsetningarvísar.

### Áhrif á hæð

Í þriggja ára rannsókninni á beinþynningu var hæð í uppréttri stöðu mæld árlega með hæðarmæli. Í Aclasta hópnum varð u.p.b. 2,5 mm minna hæðartap en í lyfleysuhópnum (95% CI: 1,6 mm; 3,5 mm) [ $p < 0,0001$ ].

### Dagar með skertri hæfni

Aclasta dró marktækt úr meðalfjölda daga með takmörkuðum athöfnum og daga rúmlegu vegna bakverkja, um 17,9 daga og 11,3 daga tilgreint í sömu röð, samanborið við lyfleysu og dró marktækt úr meðalfjölda daga takmarkaðrar athafnasemi og rúmlegu vegna brota, um 2,9 daga og 0,5 daga tilgreint í sömu röð, samanborið við lyfleysu ( $p < 0,01$  í öllum tilvikum).

### Klínísk verkun við meðferð á beinþynningu hjá sjúklingum í aukinni hættu á brotum í kjölfar nýlegs mjaðmarbrots (RFT)

Lagt var mat á tíðni klínískra brota, þar með talið brota á hryggjarlið, annarra brota en á hryggjarlið og mjaðmarbrota, hjá 2.127 körlum og konum á aldrinum 50-95 ára (meðalaldur 74,5 ár) með nýlegt (innan 90 daga) mjaðmarbrot vegna minniháttar áverka, sem fylgt var eftir í að meðaltali 2 ár á rannsóknarmeðferð (Aclasta). Um það bil 42% sjúklinga voru með T-gildi fyrir steinefnabéttni beina í lærleggshálsi undir -2,5 og um það bil 45% sjúklinga voru með T-gildi fyrir steinefnabéttni beina í lærleggshálsi yfir -2,5. Aclasta var gefið einu sinni á ári, þar til að minnsta kosti 211 sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu staðfest klínísk brot. Béttni D-vítamíns var ekki mæld reglulega en flestum sjúklinganna var gefinn hleðsluskammtur af D-vítamíni (50.000 til 125.000 a.e. til inntöku eða í vöðva) 2 vikum fyrir innrennslið. Allir þátttakendurnir fengu 1.000 til 1.500 mg af kalsíumi auk 800 til 1.200 a.e. af D-vítamíni á sólarhring. Níutíu og fimm prósent sjúklinganna fengu innrennslið tveimur eða fleiri vikum eftir að mjaðmarbrotið hafði verið lagfært og miðgildi tímasetningar innrennslisins var um það bil sex vikum eftir að mjaðmarbrotið hafði verið lagfært. Megin virknibreytan var tíðni klínískra brota meðan á rannsókninni stóð.

### Áhrif á öll klínísk brot

Nýgengihlutfall helstu breyta klínískra brota er tilgreint í töflu 4.

**Tafla 4 Samanburður milli meðferða á tíðni helstu breyta klínískra brota**

Niðurstöður	Aclasta (N=1.065) tíðni atvika (%)	Lyfleysa (N=1.062) tíðni atvika (%)	Raunfækkun brota % (CI)	Minnkun hlutfallslegrar hættu á tíðni brota % (CI)
Öll klínísk brot (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16, 50)**
Klínísk hryggjarliðabrot (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8, 68)*
Önnur brot en hryggjarliðabrot (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2, 45)*
*p-gildi < 0,05, **p-gildi < 0,01 (1) Fingur-, tá- og andlitsbrot undanskilin. (2) Þ. á m. klínísk brot á brjóstakassa og klínísk brot á lendhryggjarliðum				

Rannsóknin var ekki hönnuð til að mæla marktækan mun á mjaðmarbrotum, en tilhneiging til fækkunar á nýjum mjaðmarbrotum kom fram.

Dánartíðni, af hvaða orsök sem er, var 10% (101 sjúklingur) hjá þeim sem fengu Aclasta, samanborið við 13% (141 sjúklingur) hjá þeim sem fengu lyfleysu. Þetta samsvarar 28% minnkun á dánartíðni af hvaða orsök sem er (p=0,01).

Tíðni seinkunar á því að mjaðmarbrot greuru var sambærileg fyrir Aclasta (34 [3,2%]) og lyfleysu (29 [2,7%]).

#### Áhrif á steinefnabéttni beina (BMD)

Í HORIZON rannsókninni á endurteknum brotum jók meðferð með Aclasta marktækt steinefnabéttni í mjöðmum og lærleggshálsi samanborið við meðferð með lyfleysu á öllum tímupunktum. Meðferð með Aclasta leiddi til aukningar á steinefnabéttni um 5,4% í mjöðmum og um 4,3% í lærleggshálsi á 24 mánaða tímabili samanborið við lyfleysu.

#### Klínísk verkun hjá körlum

Í HORIZON rannsókninni á endurteknum brotum var 508 körlum slembiraðað inn í rannsóknina og hjá 185 sjúklingum var steinefnabéttni metin eftir 24 mánuði. Eftir 24 mánuði kom fram álíka marktæk aukning um 3,6% á steinefnabéttni í mjöðmum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Aclasta samanborið við verkun sem kom fram hjá konum eftir tíðahvörf í HORIZON rannsókninni á endurteknum brotum. Rannsókninni var ekki ætlað að sýna fækkun á klínískum brotum hjá körlum. Tíðni klínískra brota var 7,5% hjá körlum sem fengu meðferð með Aclasta samanborið við 8,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í annarri rannsókn á körlum (CZOL446M2308 rannsóknin) reyndist árlegt innrennsli með Aclasta ekki hafa yfirburði fram yfir vikulega skammta af alendronati hvað varðar hundraðshlutfall breytingar á steinefnabéttni í lendarhrygg eftir 24 mánuði miðað við upphafsgildi.

#### Klínísk verkun gegn beinþynningu af völdum langvarandi almennrar (systemic) meðferðar með barksterum

Lagt var mat á verkun og öryggi Aclasta til meðferðar og fyrirbyggingar beinþynningar af völdum langvarandi almennrar (systemic) meðferðar með barksterum í slembaðri, fjölsetra, tvíblindri, lagskiptri samanburðarrannsókn með virku lyfi, sem tók til 833 karla og kvenna á aldrinum 18-85 ára (meðalaldur karla var 56,4 ár; kvenna 53,5 ár) sem fengu meðferð með > 7,5 mg/sólarhring af prednisoni til inntöku (eða samsvarandi). Sjúklingunum var skipt eftir því hversu lengi þeir höfðu notað barkstera fyrir slembiröðun (≤ 3 mánuði samanborið við > 3 mánuði). Rannsóknin stóð yfir í eitt ár. Sjúklingunum var slembiraðað þannig að þeir fengu annaðhvort 5 mg af Aclasta með einu innrennsli eða 5 mg á sólarhring af risedronati til inntöku, í eitt ár. Allir þátttakendurnir fengu 1.000 mg af kalsíumi auk 400 til 1.000 a.e. af D-vítamíni á sólarhring. Sýnt var fram á verkun, þegar

sýnt var fram á að risedronat hafði ekki yfirburði, með endurteknum mælingum á hlutfallslegri (%) breytingu á steinefnaþéttni beins í lendhrygg, eftir 12 mánuði, samanborið við upphafsgildi hjá báðum undirhópnum, meðferðarhópnum og hópnum sem fékk fyrirbyggjandi meðferð, hvorum fyrir sig. Meirihluti sjúklinganna hélt áfram að fá barkstera þetta eina ár sem rannsóknin stóð yfir.

#### Áhrif á steinefnaþéttni beina (BMD)

Eftir 12 mánuði var steinefnaþéttni beina í lendhrygg og lærleggshálsi marktækt meiri hjá þeim sem fengu meðferð með Aclasta en þeim sem fengu risedronat ( $p < 0,03$  í öllum tilvikum). Hjá undirhópnum sem fékk barkstera lengur en í 3 mánuði fyrir slembiröðun jók Aclasta steinefnaþéttni beina í lendhrygg um 4,06% samanborið við 2,71% hjá þeim sem fengu risedronat (meðalmunur: 1,36%;  $p < 0,001$ ). Hjá undirhópnum sem fékk barkstera í 3 mánuði eða skemur fyrir slembiröðun jók Aclasta steinefnaþéttni beina í lendhrygg um 2,60% samanborið við 0,64% fyrir risedronat (meðalmunur: 1,96%;  $p < 0,001$ ). Rannsóknin var ekki þess megnug að sýna fram á fækkun klínískra brota í samanburði við risedronat. Tíðni beinbrota var 8 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Aclasta en 7 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með risedronati ( $p = 0,8055$ ).

#### Klínísk verkun við meðferð á Pagetssjúkdómi í beinum

Aclasta var rannsakað hjá bæði karlkyns og kvenkyns sjúklingum, eldri en 30 ára, sem einkum voru með vægan til í meðallagi alvarlegan Pagetssjúkdóm í beinum (miðgildi sermisþéttni alkalísks fosfatasa var 2,6-3,0 föld eðlileg efri mörk aldursstærta viðmiðunarbils við upphaf þátttöku í rannsókn) staðfestan með myndgreiningu.

Sýnt var fram á verkun 5 mg af zoledronsýru með einu innrennsli samanborið við daglegan 30 mg skammt risedronats í 2 mánuði, í tveimur 6 mánaða samanburðarrannsóknum. Eftir 6 mánuði sýndi Aclasta 96% meðferðarsvörun (169/176) og 89% endurhvarf alkalísks fosfatasa í sermi til eðlilegra gilda (156/176), samanborið við 74% (127/171) og 58% (99/171) fyrir risedronat (öll  $p < 0,001$ ).

Í sameinuðum upplýsingum sást eftir 6 mánuði svipuð minnkun í skori alvarleika verkja og áhrifa verkja á daglegt líf, samanborið við upphafsgildi, fyrir Aclasta og risedronat.

Sjúklingar sem töldust hafa svarað meðferð í lok 6 mánaða lykilrannsóknarinnar gátu fengið að taka þátt í framlengdu eftirfylgnitímabili. 153 sjúklingar sem fengu meðferð með Aclasta og 115 sjúklingar sem fengu meðferð með risedronati tóku þátt í framlengda eftirfylgnitímabilinu. Eftir eftirfylgni sem var að meðaltali 3,8 ár frá lyfjagjöf var hlutfall sjúklinga sem hættu á framlengda eftirfylgnitímabilinu vegna þarfar á endurtekinni meðferð (samkvæmt klínísku mati) hærra hjá þeim sem fengu risedronat (48 sjúklingar, eða 41,7%) en þeim sem fengu zoledronsýru (11 sjúklingar, eða 7,2%). Meðaltími þar til hætt var á framlengda eftirfylgnitímabilinu vegna þarfar á endurtekinni meðferð við Pagetssjúkdómi frá því upphafsskammtur var gefinn var lengri hjá þeim sem fengu zoledronsýru (7,7 ár) en þeim sem fengu risedronat (5,1 ár).

Sex sjúklingar sem náðu meðferðarsvörun 6 mánuðum eftir meðferð með Aclasta en versnaði aftur á framlengda eftirfylgnitímabilinu, fengu endurtekna meðferð með Aclasta að meðaltali 6,5 árum eftir upphaflega meðferð. Fimm af þessum 6 sjúklingum voru með alkalískan fosfatasa í sermi innan eðlilegra marka í 6. mánuði (Last Observation Carried Forward).

Gert var vefjafræðilegt mat á beinum hjá 7 sjúklingum með Pagetssjúkdóm 6 mánuðum eftir meðferð með 5 mg af zoledronsýru. Niðurstöður úr rannsóknum á beinsýnum sýndu eðlilegt bein án nokkurra vísbendinga um skerta enduruppbyggingu beina og án nokkurra vísbendinga um galla í steinefna-útfellingu í beinum. Þessar niðurstöður voru í samræmi við líffræðileg mæligildi sem bentu til þess að umsetning beina væri orðin eðlileg.

#### Börn

Gerð var slembuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá börnum á aldrinum 5 til 17 ára sem fengu meðferð með barksterum, voru með minnkaða steinefnaþéttni beina (BMD Z-gildi fyrir lendhrygg -0,5 eða minna) og brot vegna óverulegra áverka. Sjúklingahópurinn sem slembiraðað var í

rannsókninni (ITT hópur) samanstóð af sjúklingum með nokkrar undirgerðir gigtarsjúkdóma, garnabólgujúkdóm eða Duchenne vöðvarýrnun. Rannsóknin var hönnuð þannig að 92 sjúklingar tækju þátt en hins vegar voru aðeins 34 sjúklingar skráðir og slembiraðað þannig að þeir fengu tvisvar á ári í eitt ár annaðhvort 0,05 mg/kg (hámark 5 mg) zoledronsýru sem innrennsli í bláæð eða lyfleysu. Allir sjúklingar þurftu að fá grunnmeðferð með D-vítamíni og kalsíum.

Innrennsli með zoledronsýru leiddi til aukningar á meðalmun minnstu fervika (least square (LS) mean difference) BMD Z-gildis fyrir lendhrygg um 0,41 miðað við upphafsgildi eftir 12 mánuði samanborðið við lyfleysu (95% CI: 0,02; 0,81; 18 og 16 sjúklingar, tilgreint í sömu röð). Engin áhrif sáust á BMD Z-gildi fyrir lendhrygg eftir 6 mánuði á meðferð. Eftir 12 mánuði sást tölfræðilega marktæk ( $p < 0,05$ ) lækkun á þremur beinumsetningarvísimum (P1NP, BSAP, NTX) hjá hópnum sem fékk zoledronsýru borið saman við lyfleysuhópinn. Engin tölfræðilega marktækur munur á heildarsteinefnainnihaldi líkamans (total body bone mineral content) kom fram þegar hópurinn sem fékk zoledronsýru var borinn saman við lyfleysuhópinn eftir 6 eða 12 mánuði. Engar skýrar vísbendingar hafa komið fram sem sýna tengsl á milli breytinga á steinefnaþéttni beina (BMD) og fyrirbyggingu brota hjá börnum með beinagrind í vexti.

Engin ný brot í hryggjarlið sáust hjá hópnum sem fékk zoledronsýru borið saman við tvö ný brot í hópnum sem fékk lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá eftir innrennsli með zoledronsýru voru liðverkir (28%), hiti (22%), uppköst (22%), höfuðverkur (22%), ógleði (17%), vöðvaverkir (17%), sársauki (17%), niðurgangur (11%) og blóðkalsíumlækkun (11%).

Fleiri sjúklingar úr hópnum sem fékk zoledronsýru greindu frá alvarlegum aukaverkunum en úr hópnum sem fékk lyfleysu (5 [27,8%] sjúklingar borið saman við 1 [6,3%] sjúkling).

Í 12 mánaða opinni framlengingu á framangreindri kjarnarannsókn komu engin ný klínísk brot fram. Hins vegar fengu 2 sjúklingar, einn í hvorum meðferðarhóp í kjarnarannsókninni (hópnum sem fékk zoledronsýru; 1/9, 11,1% og hópnum sem fékk lyfleysu: 1/14, 7,1%), ný mæld hryggjarliðabrot. Engar nýjar niðurstöður varðandi öryggi komu fram.

Með þessum rannsóknum er ekki hægt að sýna fram á upplýsingar um langtímaöryggi hjá þessum hópi.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Aclasta hjá öllum undirhópum barna við Pagetssjúkdómi í beinum, beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf sem eru í aukinni hættu á beinbrotum, beinþynningu hjá körlum sem eru í aukinni hættu á beinbrotum og fyrirbyggingu klínískra brota eftir mjaðmarbrot hjá konum og körlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Stök og endurtekin 5 og 15 mínútna innrennsli 2, 4, 8 og 16 mg af zoledronsýru hjá 64 sjúklingum gáfu eftirfarandi upplýsingar um lyfjahvörf, sem reyndust óháð skammtastærð.

### Dreifing

Eftir að innrennsli zoledronsýru hófst hækkaði plasmáþéttni virka efnisins hratt, náði hámarki í lok innrennslisins, í kjölfarið fylgdi hröð lækkun í  $< 10\%$  af hámarki eftir 4 klst. og  $< 1\%$  af hámarki eftir 24 klst., sem síðan fylgdi langt tímabil mjög lítillar þéttni sem ekki var yfir 0,1% af hámarksþéttni.

### Brotthvarf

Brotthvarf zoledronsýru sem gefin er í bláæð á sér stað í þremur köflum: Hratt brotthvarf úr almennu blóðrásinni sem á sér stað í tveimur köflum með helmingunartímana  $t_{1/2\alpha}$  0,24 og  $t_{1/2\beta}$  1,87 klst. sem síðan fylgir langur brotthvarfskafla með lokahelmingunartímann  $t_{1/2\gamma}$  146 klst. Ekki varð nein uppsöfnun

virka efnisins í plasma eftir endurtekna skammta á 28 daga fresti. Fyrstu brotthvarfskaflarnir ( $\alpha$  og  $\beta$ , með ofangreinda helmingunartíma) gefa væntanlega til kynna hraða upptöku í bein og útskilnað um nýru.

Zoledronsýra umbrotnar ekki og hún skilst út á óbreyttu formi um nýru. Á fyrstu 24 klst. endurheimtast  $39 \pm 16\%$  af gefnum skammti í þvagi en það sem þá er eftir er einkum bundið beinvef. Þessi upptaka í bein er sameiginleg öllum bisfosfonötum og er væntanlega afleiðing þess hversu hliðstæð þau eru pyrofosfati að uppbyggingu. Eins og við á um önnur bisfosfonöt er zoledronsýra mjög lengi til staðar í beinum. Lyfið losnar mjög hægt úr beinvefnum út í almennu blóðrásina og brotthvarf verður um nýru. Heildarúthreinsun líkamans er  $5,04 \pm 2,5$  l/klst., óháð skammti og óháð kyni, aldri, kynþætti og líkamspýngd. Sýnt var fram á að breytileiki úthreinsunar zoledronsýru úr plasma var 36% frá einum einstaklingi til annars og 34% fyrir sama einstaklinginn. Lenging innrennslistímans úr 5 mínútum í 15 mínútur leiddi til 30% minnkunar á þéttni zoledronsýru í lok innrennslisins en hafði engin áhrif á flatarmál undir plasmáþéttni- *versus* tímaferli.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum zoledronsýru við önnur lyf. Vegna þess að zoledronsýra umbrotnar ekki í mönnum og vegna þess að efnið reyndist hafa lítil eða engin bein og/eða óafturkræf umbrotaháð hamlandi áhrif á P450 ensím, er ólíklegt að zoledronsýra minnki umbrotaúthreinsun efna sem umbrotna fyrir tilstilli cytochrom P450 ensímakerfisins. Zoledronsýra er ekki mikið bundin plasmapróteinum (um það bil 43-55% bundin) og bindingin er óháð þéttni. Milliverkanir vegna útruðnings lyfja sem eru mikið próteinbundin eru því ólíklegar.

### Sérstakir sjúklingahópar (sjá kafla 4.2)

#### Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun zoledronsýru um nýru var í samhengi við úthreinsun kreatínins og var úthreinsun um nýru  $75 \pm 33\%$  af úthreinsun kreatínins, eða að meðaltali  $84 \pm 29$  ml/mín. (á bilinu 22 til 143 ml/mín.) hjá þeim 64 sjúklingum sem voru rannsakaðir. Sú litla aukning sem sást á  $AUC_{(0-24 \text{ klst.})}$ , um það bil 30% til 40% hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, sem og sú staðreynd að engin uppsöfnun lyfsins á sér stað við endurtekna skammta óháð nýrnastarfsemi, bendir til þess að ekki þurfi að breyta skammti zoledronsýru við vægt skerta nýrnastarfsemi ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/mín.) og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, allt niður í kreatínin úthreinsun sem nemur 35 ml/mín. Aclasta má ekki nota handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins  $< 35$  ml/mín.) vegna aukinnar hættu á nýrnabilun hjá þessum sjúklingum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Bráð eitrun

Stærsti staki skammtur gefinn í bláæð, sem ekki var banvænn, var 10 mg/kg líkamspunga hjá músum og 0,6 mg/kg hjá rottum. Í rannsóknum á stökum skömmtum með innrennsli hjá hundum þoldist vel 1,0 mg/kg (6 föld ráðlögð meðferðarútsætning hjá mönnum, á grundvelli AUC) gefið á 15 mínútum, án nokkurra áhrifa á nýru.

### Í meðallagi langvarandi og langvarandi eitrun

Í rannsóknum á innrennsli í bláæð var sýnt fram á þol nýrna fyrir zoledronsýru hjá rottum sem gefin voru 0,6 mg/kg með 15 mínútna innrennsli með 3 daga millibili, alls sex sinnum (samanlagður skammtur sem jafngildir AUC gildum sem eru um það bil 6 föld meðferðarútsætning hjá mönnum) og fimm 15 mínútna innrennsli 0,25 mg/kg gefin með 2-3 vikna millibili (samanlagður skammtur sem jafngildir 7 faldri meðferðarútsætningu hjá mönnum) þoldust vel hjá hundum. Í rannsóknum á inndælingu í bláæð fóru minnkandi þeir skammtar sem þoldust vel, eftir því sem rannsóknin stóð lengur: 0,2 og 0,02 mg/kg daglega þoldust vel í 4 vikur hjá rottum og hundum, tilgreint í sömu röð, en einungis 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg hjá rottum og hundum, tilgreint í sömu röð, þegar lyfið var gefið



í 52 vikur.

Langtíma endurtekin notkun með uppsafnaðri útsetningu sem fer nægilega mikið yfir mestu tilætlaða útsetningu hjá mönnum hafði í för með sér eiturverkanir á önnur líffæri, þ.e. meltingarveg og lifur og á innrennslisstað. Klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Það sem oftast kom fram við rannsóknir á endurteknum skömmtum var aukið frumkomið beinfrauð í vaxtarlínunum langra beina hjá dýrum í vexti, við nærri alla skammtana, en þetta endurspeglar lyfhrif efnisins sem verkar gegn beineyðingu.

#### Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á fósturskemmdum voru gerðar hjá tveimur dýrategundum, í báðum tilvikum eftir notkun undir húð. Fósturskemmdir sást hjá rottum við skammta  $\geq 0,2$  mg/kg og komu fram sem vanskapanir á yfirborði líkamans, iðrum og beinagrind. Gotnað sást við minnsta skammtinn (0,01 mg/kg líkamsþyngdar) sem rannsakaður var hjá rottum. Ekki varð vart neinna fósturskemmda eða áhrifa á fósturvísi/fóstur hjá kaninum enda þótt eiturverkana á móðurina yrði vart við 0,1 mg/kg vegna minnkaðrar sermispéttni kalsíum.

#### Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi eiginleikar

Zoledronsýra sýndi ekki stökkbreytandi áhrif í þeim rannsóknum á stökkbreytandi eiginleikum sem gerðar voru og rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um krabbameinsvaldandi eiginleika.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Mannítól  
Natríumsítrat  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Lyfið má ekki komast í snertingu við neinar lausnir sem innihalda kalsíum. Hvorki má blanda Aclasta við nein önnur lyf né gefa það í bláæð með neinum öðrum lyfjum.

### **6.3 Geymsluþol**

Órofið glas: 3 ár.

Rofið glas: 24 klst. við 2°C - 8°C.

Með hliðsjón af örverumengun skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ætti almennt ekki að fara yfir 24 klst. við 2°C - 8°C.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.  
Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

100 ml af lausn í gegnsæju plastglasi (cycloolefin fjölliða), lokaðri með flúoró fjölliðuhúðuðum gúmmítappa úr brómóbútýli og ál/pólýprópýlenhettu með flípa.

Aclasta er í pakkningu sem inniheldur eitt glas sem stakpakkningu, eða í fjölpakkningu sem inniheldur fimm pakkningar og í hverri pakkningu er eitt glas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Einnota.

Aðeins má nota tæra, agnafría og litlausa lausn.

Hafi lyfið verið geymt í kæli skal láta lausnina ná stofuhita fyrir notkun. Undirbúningur innrennslis skal fara fram við smitgát.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slóvenía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. apríl 2005.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. janúar 2015.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Þýskaland.

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að það fræðsluefni sem útbúið var fyrir samþykktu ábendingarnar, meðferð við beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf og hjá körlum sem eru í aukinni hættu á beinbrotum, þar með talið eftir nýlegt mjaðmarbrot vegna minniháttar áverka og meðferð við beinþynningu vegna langvarandi almennrar (systemic) meðferðar með barksterum hjá konum eftir tíðahvörf og körlum sem eru í aukinni hættu á beinbrotum verði uppfært. Eftirtalin skjöl skulu vera hluti af upplýsingapakkanum fyrir sjúklinginn:

- Fylgiseðill
- Minnisspjald fyrir sjúklinga varðandi beindrep í kjálka

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA (MEÐ BLÁUM RAMMA) FYRIR STAKPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Aclasta 5 mg innrennslislyf, lausn  
zoledronsýra

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert 100 ml glas inniheldur 5 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Mannitól, natriúmsítrat, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn

1 glas inniheldur 100 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Rofin pakkning: 24 klst. við 2°C - 8°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/05/308/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI Á GLAS**

**1. HEITI LYFS**

Aclasta 5 mg innrennslislyf, lausn  
zoledronsýra

**2. VIRK(T) EFNI**

1 glas inniheldur 5 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Mannitól, natriúmsítrat, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn

100 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Rofin pakkning: 24 klst. við 2°C - 8°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/05/308/001

Stakpakning

EU/1/05/308/002

Fjölpakning

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR MILLIPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

Aclasta 5 mg innrennslislyf, lausn  
zoledronsýra

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert 100 ml glas inniheldur 5 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Mannítól, natríumsítrat, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn

1 glas inniheldur 100 ml  
Hluti af fjölpakkningu. Má ekki selja stakan.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Rofin pakkning: 24 klst. við 2°C - 8°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/05/308/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM FJÖLPAKKNINGAR  
(MEÐ BLÁUM RAMMA)**

**1. HEITI LYFS**

Aclasta 5 mg innrennslislyf, lausn  
zoledronsýra

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert 100 ml glas inniheldur 5 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Mannitól, natriúmsítrat, vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn

Fjölþakking: 5 glös sem hvert um sig inniheldur 100 ml.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Rofin þakking: 24 klst. við 2°C - 8°C.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/05/308/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Aclasta 5 mg innrennslislyf, lausn zoledronsýra

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Aclasta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Aclasta
3. Hvernig gefa á Aclasta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aclasta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Aclasta og við hverju það er notað

Aclasta inniheldur virka efnið zoledronsýru. Lyfið tilheyrir flokki lyfja sem nefnast bisfosfonöt og það er notað til meðferðar við beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf og hjá fullorðnum körlum, beinþynningu af völdum barksterameðferðar við bólgu og Pagetssjúkdómi í beinum hjá fullorðnum.

#### Beinþynning

Beinþynning er sjúkdómur sem felur í sér þynningu beina og dregur úr styrkleika þeirra. Beinþynning er algengur sjúkdómur hjá konum eftir tíðahvörf en getur einnig komið fram hjá körlum. Við tíðahvörf hætta eggjastokkar konunnar að framleiða kvenhormónið estrógen sem stuðlar að heilbrigði beina. Eftir tíðahvörfin tapast beinvefur, beinin verða viðkvæmari og brotna auðveldlegar. Beinþynning getur einnig komið fram hjá körlum og konum vegna langtímanotkunar stera, sem geta haft áhrif á styrk beina. Margir sjúklingar með beinþynningu hafa engin einkenni en eiga samt á hættu að beinbrotna vegna þess að beinþynningin hefur dregið úr styrk beinanna. Minnkað magn kynhormóna í blóði, einkum estrógena sem myndast úr karlhormónum (andrógenum) á einnig þátt í meira hægfara beinþynningu sem kemur fram hjá körlum. Hjá bæði konum og körlum styrkir Aclasta bein og dregur þannig úr líkum á beinbrotum. Aclasta er einnig notað handa sjúklingum sem hafa mjaðmagrindarbrotnað nýlega vegna minniháttar áverka, svo sem falls og eru því í hættu á beinbrotum í kjölfarið.

#### Pagetssjúkdómur í beinum

Eðlilegt er að gamall beinvefur sé fjarlægður og í staðinn komi nýr beinvefur. Þetta ferli er kallað enduruppbygging. Við Pagetssjúkdóm er enduruppbyggingin of hröð og nýtt bein er myndað á óreglulegan hátt og er því ekki eins sterkt og venjulega. Ef ekki er veitt meðferð við sjúkdómnum geta beinin afmyndast, valdið verkjum og þau geta brotnað. Aclasta verkar með þeim hætti að koma enduruppbyggingunni í eðlilegan farveg, tryggja myndun eðlilegra beina og endurheimta með því styrk beina.

#### 2. Áður en byrjað er að gefa þér Aclasta

Fylgið öllum leiðbeiningum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins nákvæmlega áður en Aclasta er notað.

#### Ekki má gefa þér Aclasta:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir zoledronsýru, öðrum bisfosfonötum eða einhverju öðru



- innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með blóðkalsíumlækkun (þá er of lítið kalsíum í blóðinu).
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert þunguð.
- ef þú ert með barn á brjósti.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum áður en þér er gefið Aclasta:

- ef þú ert á meðferð með einhverju lyfi sem inniheldur zoledronsýru, sem er einnig virka efnið í Aclasta (zoledronsýra er notuð hjá fullorðnum sjúklingum með ákveðnar gerðir krabbameins til að koma í veg fyrir fylgikvilla í beinum og til að draga úr magni kalsíums).
- ef þú ert með eða hefur verið með nýrnakvilla.
- ef þú getur ekki tekið kalsíum fæðubótarefni.
- ef kalkkirtlarnir í hálsi þínum hafa verið fjarlægðir, að hluta eða öllu leyti.
- ef hlutar af þörmum þínum hafa verið fjarlægðir.

Greint hefur verið frá aukaverkun sem kallast beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklingum á meðferð með Aclasta (zoledronsýru) við beinþynningu eftir markaðssetningu þess. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir að beindrep í kjálka myndist því það er sársaukafullur sjúkdómur sem getur verið erfitt að meðhöndla. Til að draga úr hættu á að fá beindrep í kjálka eru nokkrar varúðarráðstafanir sem þú getur gripið til:

- Áður en þú færð meðferð með Aclasta skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú ert með kvilla í munni eða tönnum svo sem lélega tannheilsu, tannholdssjúkdóm eða búið er að ráðgera tanndrátt;
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða hefur ekki farið í skoðun hjá tannlækni lengi;
- þú reykir (því það getur aukið líkur á tannkvillum);
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfonati (notað til að koma í veg fyrir sjúkdóma í beinum);
- þú ert á meðferð með lyfjum sem kallast barksterar (svo sem prednisolon eða dexamethason);
- þú ert með krabbamein.

Læknirinn gæti beðið þig um að fara í skoðun til tannlæknis áður en meðferðin með Aclasta er hafin.

Meðan á meðferð með Aclasta stendur skaltu viðhalda góðri tannheilsu (þar með talið reglulegri tannburstun) og fara reglulega í skoðun til tannlæknis. Ef þú ert með falskar tennur skaltu ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í meðferð hjá tannlækni eða ráðgert er að þú farir í skurðaðgerð á munni (t.d. tanndrátt), skaltu láta lækinn vita um tannlækni meðferðina og láta tannlækinn vita að þú sért á meðferð með Aclasta. Hafðu tafarlaust samband við lækinn og tannlækinn ef þú finnur fyrir einhverjum vandamálum í tengslum við munninn eða tennurnar, svo sem lausum tönnum, verk eða þrota, sár gróa illa eða það er útferð úr sárum, því þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

### **Eftirlitsrannsóknir**

Læknirinn á að láta gera blóðrannsókn til þess að rannsaka starfsemi nýrnanna (magn kreatínins) fyrir gjöf hvers skammts af Aclasta. Mikilvægt er að þú drekkir að minnsta kosti 2 glös af vökva (svo sem vatni) innan nokkurra klukkustunda áður en þú færð Aclasta, samkvæmt ráðleggingum heilbrigðisstarfsmannsins.

### **Börn og unglingar**

Aclasta er ekki ætlað þeim sem eru yngri en 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Aclasta**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Mikilvægt er að lækningin viti um öll lyf sem þú ert að nota, sérstaklega ef þú notar einhver lyf sem vitað er að hafa skaðleg áhrif á nýru (t.d. aminóglýcosíða) eða þvagræsilyf („bjúgtöflur“) sem geta valdið vökvaskorti.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Ekki má nota Aclasta við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Leitið ráða hjá lækningunum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Ef þig sundlar meðan á meðferð með Aclasta stendur, máttu ekki aka eða nota vélar fyrr en þér líður betur.

### **Aclasta inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju 100 ml hettuglasi af Aclasta, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

## **3. Hvernig gefa á Aclasta**

Farið nákvæmlega eftir fyrirmælum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunum eða hjúkrunarfræðingi.

### **Beinþynning**

Venjulegur skammtur er 5 mg, sem lækningur eða hjúkrunarfræðingur gefa með innrennsli í bláæð einu sinni á ári. Innrennslistíminn er að minnsta kosti 15 mínútur.

Ef þú hefur mjaðmarbrotnað nýlega er mælt með því að Aclasta sé gefið tveimur eða fleiri vikum eftir skurðaðgerðina sem gerð var til að lagfæra mjaðmarbrotið.

Mikilvægt er að taka kalsíum og D-vítamín aukalega (t.d. töflur) samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Aclasta hefur verkun gegn beinþynningu í eitt ár. Lækningin lætur þig vita þegar þú þarft á næsta skammti að halda.

### **Pagetssjúkdómur**

Til meðferðar við Pagetssjúkdómi eiga einungis lækningar með reynslu af meðferð við Pagetssjúkdómi í beinum að ávísa Aclasta.

Venjulegur skammtur er 5 mg, sem lækningur eða hjúkrunarfræðingur gefa með einu innrennsli í bláæð í upphafi. Innrennslistíminn er að minnsta kosti 15 mínútur. Aclasta getur verkað lengur en eitt ár og lækningin mun láta þig vita ef þörf er fyrir meðferð að nýju.

Vera má að lækningin ráðleggi notkun kalsíum- eða D-vítamínuppbótar (t.d. töflur) í að minnsta kosti fyrstu tíu dagana eftir notkun Aclasta. Mikilvægt er að fara nákvæmlega eftir þessum fyrirmælum til þess að magn kalsíums í blóðinu verði ekki of lítið í kjölfar innrennslisins. Lækningin mun veita upplýsingar um einkenni blóðkalsíumlækkunar.

### **Notkun Aclasta með mat eða drykk**

Gætið þess að drekka nægan vökva (að minnsta kosti eitt eða tvö glös) fyrir og eftir meðferð með Aclasta, samkvæmt leiðbeiningum læknisins. Þetta hjálpar til við að koma í veg fyrir vökvaskort. Það má borða eðlilega daginn sem Aclasta er notað. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum sem nota þvagræsilyf („bjúgtöflur“) og hjá öldruðum sjúklingum (65 ára eða eldri).

### **Ef gleymist að nota Aclasta**

Hafið samband við lækningunni eða sjúkrahúsið eins fljótt og auðið er til þess að fá nýjan tíma.

### **Áður en meðferð með Aclasta er hætt**

Ef hugleitt er að hætta á meðferð með Aclasta, ætti að ræða það við lækinn í næsta viðtalstíma. Læknirinn mun gefa ráðleggingar og ákveða hve lengi sé ráðlegt að vera á meðferð með Aclasta.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir í tengslum við fyrstu innrennslisgjöf eru mjög algengar (koma fyrir hjá meira en 30% sjúklinga) en eru sjaldgæfari við áframhaldandi innrennslisgjöf. Flestar aukaverkanirnar, svo sem hiti og kuldaskjálfti, verkir í vöðvum eða liðum og höfuðverkur, koma fram á fyrstu þremur dögum eftir skammt af Aclasta. Einkennin eru venjulega væg eða í meðallagi alvarleg og hverfa innan þriggja daga. Læknirinn mælir hugsanlega með vægu verkjalyfi svo sem íbúprófeni eða parasetamóli til þess að draga úr þessum aukaverkunum. Líkurnar á að fá þessar aukaverkanir minnka með áframhaldandi skömmtum af Aclasta.

### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar**

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Óreglulegur hjartsláttur (gáttatíf) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá Aclasta vegna beinþynningar eftir tíðahvörf. Sem stendur er óljóst hvort Aclasta veldur þessum óreglulega hjartslætti en þú skalt greina læknum frá því ef þú færð slík einkenni eftir að þú hefur fengið Aclasta.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Þroti, roði, verkur og kláði í augum eða aukið næmi augna fyrir ljósi.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

Hafðu samband við lækinn ef þú færð verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Þetta gæti verið merki um beinskemmd í eyranu.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Verkur í munn og/eða kjálka, þroti eða sár í munnholi eða kjálka gróa ekki, útferð úr sárum, dofi eða þyngslatilfinning í kjálka eða tannlos. Þetta geta verið einkenni beinskemmda í kjálkanum (beindrep). Segðu læknum og tannlæknum tafarlaust frá því ef þú finnur fyrir slíkum einkennum meðan á meðferð með Aclasta stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt.

Nýrnakvillar (t.d. minnkað þvagmagn) geta komið fram. Læknirinn á að láta gera blóðrannsókn til þess að rannsaka starfsemi nýrnanna fyrir gjöf hvers skammts af Aclasta. Mikilvægt er að þú drekkir að minnsta kosti 2 glös af vökva (svo sem vatni) innan nokkurra klukkustunda áður en þú færð Aclasta, samkvæmt ráðleggingum heilbrigðisstarfsmannsins.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverri af ofangreindum aukaverkunum.

### **Aclasta getur einnig valdið öðrum aukaverkunum**

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Hiti.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Höfuðverkur, sundl, ógleði, uppköst, niðurgangur, vöðvaverkir, beinverkir og/eða liðverkir, verkir í baki, handleggjum eða fótleggjum, flensulík einkenni (t.d. þreyta, kuldaskjálfti, lið- og vöðvaverkir), kuldaskjálfti, þreytutilfinning og áhugaleysi, máttleysi, verkir, vanlíðan, þroti og/eða verkur á innrennslisstað.

Hjá sjúklingum með Pagetssjúkdóm hefur verið greint frá einkennum vegna blóðkalsíumlækkunar svo

sem sinadrætti og dofa eða náladofa einkum í kringum munn.

#### Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Inflúensa, sýking í efri hluta öndunarfæra, fækkun rauðra blóðkorna, lystarleysi, svefnleysi, syfja sem getur haft í för með sér skerta árvekni og áttun, náladofi eða dofi, mikil þreyta, skjálfti, tímabundið meðvitundarleysi, augnsýking eða erting eða þroti ásamt verk og roða, svimi, hækkaður blóðþrýstingur, andlitsroði, hósti, mæði, magaþægindi, kvíðverkir, hægðatregða, munnþurrkur, brjóstsviði, útbrot, mikil svitamyndun, kláði, húðroði, verkur í hálsi, stífleiki í vöðvum, beinum og/eða liðum, þroti í liðum, vöðvakrampar, verkir í öxlum, verkir í brjóstvöðvum og brjóstkassa, liðbólgur, vöðvamáttleysi, óeðlilegar niðurstöður úr prófum á nýrnastarfsemi, óeðlilega tíð þvaglát, þroti á höndum, ökkulum eða fótum, þorsti, tannpína og bragðskynstruflanir.

#### Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta óvenjuleg brot á lærlegg komið fyrir, sérstaklega hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir verkjum, máttleysi eða óþægindum í læri, mjöðm eða nára því það geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt brot á lærleggnum. Lítið magn af fosfati í blóði.

#### Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talið sundl og öndunarerfiðleikar, þroti einkum í andliti og koki, lækkaður blóðþrýstingur, vöskvaskortur sem er afleiðing af bráðaviðbrögðum (einkennum sem koma fram eftir gjöf lyfsins svo sem hita, uppköstum og niðurgangi).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Aclasta**

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur vita hvernig geyma á Aclasta.

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins í órofnu glasi.
- Eftir að glasið hefur verið rofið skal nota lyfið strax til þess að komast hjá örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu venjulega ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C - 8°C. Þegar lyfið er tekið úr kæli skal láta lausnina ná stofuhita fyrir notkun.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Aclasta inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er zoledronsýra. Hvert glas með 100 ml af lausn inniheldur 5 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat). Einn ml af lausn inniheldur 0,05 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, natríumsítrat og vatn fyrir stungulyf.

### **Lýsing á útliti Aclasta og pakkningastærðir**

Aclasta er tær og litlaus lausn. Það er í 100 ml plastglösum og það er innrennslislyf, lausn sem er tilbúin til notkunar. Það er í pakkningum sem innihalda eitt glas sem stakpakkningu, eða í fjölpakkningu sem inniheldur fimm pakkningar og í hverri pakkningu er eitt glas. Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29,  
NL-1315 RC Almere  
Tel: +31 (0)36 5241600  
[info.sandoz-nl@sandoz.com](mailto: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.  
Tel: +351 211 964 000

**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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## UPPLÝSINGAR ÆTLAÐAR HEILBRIGÐISSTARFSMÖNNUM

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum (sjá kafla 3):

### Hvernig á að undirbúa og gefa Aclasta

- Aclasta 5 mg innrennslislyf, lausn er tilbúið til notkunar.

Einnota. Farga skal allri ónotaðri lausn. Aðeins má nota tæra, agnafría og litlausa lausn. Hvorki má blanda Aclasta við önnur lyf né gefa það í bláæð með öðrum lyfjum og lyfið verður að gefa um aðskilda innrennislögn með ventli, með jöfnum innrennlishraða. Ekki má gefa innrennslíð á skemmri tíma en 15 mínútum. Aclasta má ekki komast í snertingu við neinar lausnir sem innihalda kalsíum. Hafi lyfið verið geymt í kæli skal láta lausnina ná stofuhita fyrir notkun. Undirbúningur innrennslis skal fara fram við smitgát. Innrennslíð skal gefið í samræmi við staðlaða starfshætti.

### Hvernig geyma skal Aclasta

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins í órofnu glasi.
- Eftir að glasið hefur verið rofið skal nota lyfið strax til að komast hjá örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ætti almennt ekki að fara yfir 24 klst. við 2°C - 8°C. Hafi lyfið verið geymt í kæli skal láta lausnina ná stofuhita fyrir notkun.