

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hver ml av oppløsningen inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av osteoporose

- hos postmenopausale kvinner
- hos voksne menn

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

Behandling av osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling

- hos postmenopausale kvinner
- hos voksne menn

med økt risiko for frakturer.

Behandling av Pagets bensyktom hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasientene må være godt hydrert før administrering av Aclasta. Dette gjelder spesielt for eldre (≥ 65 år) og for pasienter som behandles med diuretika.

Det anbefales tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D i forbindelse med administrering av Aclasta.

Osteoporose

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

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

Hos pasienter med en nylig lavtraume hoftefraktur anbefales det å gi Aclasta-infusjonen minst to uker etter hofteoperasjonen (se pkt. 5.1). Hos pasienter med en nylig lavtraume hoftefraktur anbefales det å gi en startdose på 50 000 til 125 000 IE med vitamin D oralt eller intramuskulært i forkant av den første Aclasta-infusjonen.

Pagets bensykdøm

Ved behandling av Pagets bensykdøm, bør Aclasta kun forskrives av leger med erfaring i behandling av Pagets bensykdøm. Anbefalt dose er én enkelt intravenøs infusjon med 5 mg Aclasta. Hos pasienter med Pagets bensykdøm anbefales det sterkt å i tillegg sørge for tilstrekkelig tilskudd av kalsium, tilsvarende minst 500 mg kalsium to ganger daglig i minimum 10 dager etter administrering av Aclasta (se pkt. 4.4).

Rebehandling av Pagets bensykdøm: Etter initial behandling av Pagets bensykdøm med Aclasta, er det observert en utvidet remisjonsperiode hos pasienter som responderer. Rebehandling består av ytterligere intravenøs infusjon av 5 mg Aclasta, etter et intervall på ett år eller lengre fra initial behandling hos pasienter som har fått tilbakefall. Det er begrensende data tilgjengelig på rebehandling av Pagets bensykdøm (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Aclasta er kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre ($\geq$ 65 år)

Biotilgjengelighet, distribusjon og eliminasjon er den samme hos eldre pasienter som hos yngre.

Dosejustering er derfor ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Aclasta bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år. Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn under 5 år. For tiden tilgjengelige data for barn i alderen 5 til 17 år er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Aclasta gis langsomt via et infusjonssett med ventil, og med konstant infusjonshastighet.

Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter. For informasjon om infusjon av Aclasta, se pkt. 6.6.

Pasienter som behandles med Aclasta skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor bisfosfonater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med hypokalsemi (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrefunksjon

Bruk av Aclasta hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindisert på grunn av økt risiko for nyresvikt i denne pasientgruppen.

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

Følgende forsiktighetsregler bør tas for å redusere risikoen for nyrebivirkninger:

- Kreatininclearance bør regnes ut, basert på faktisk kroppsvekt ved hjelp av Cockcroft-Gault formelen, før hver dose Aclasta.
- Forbigående økning i serumkreatinin kan være større hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon.
- Monitorering av serumkreatinin bør vurderes hos risikopasienter.
- Aclasta bør brukes med forsiktighet når det brukes sammen med andre legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen (se pkt. 4.5).
- Pasienter, spesielt eldre pasienter og de som får diuretikabehandling, bør være tilstrekkelig hydrert før bruk av Aclasta.
- En enkeltdose Aclasta bør ikke overstige 5 mg og varigheten av infusjonen bør være minst 15 minutter (se pkt. 4.2).

Hypokalsemi

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

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

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

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

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som fikk Aclasta (zoledronsyre) for osteoporose (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med åpne bløtvevslesjoner i munnen bør behandlingsstart eller et nytt behandlingsforløp

utsettes. Før behandlingen med Aclasta startes, anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende bør overveies når man skal vurdere en pasients risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for høypotente preparater), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrering) og kumulativ dose ved behandling av benresorpsjon.
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking.
- Samtidige behandlinger: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenesehemmere, strålebehandling mot hode og nakke.
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassede tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling, f.eks. tanntrekking.

Ved behandling med zoledronsyre bør alle pasienter oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessig tannlegesjekk, og umiddelbart rapportere om eventuelle orale symptomer som dental mobilitet, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller væsker. Invasiv tannbehandling bør utføres med forsiktighet under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling.

Behandlingsplanen til pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i osteonekrose i kjeven. Midlertidig seponering av zoledronsyrebehandlingen bør vurderes inntil tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er mulig.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske frakturer i lårbenet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbenet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbensbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårben på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbensskaffet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbenet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

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

Akuttfasereaksjoner

Akuttfasereaksjoner eller symptomer etter dosering, slik som feber, myalgi, influensalignende symptomer, artralgi og hodepine, har blitt observert. De fleste forekom innen tre dager etter administrering av Aclasta.

Akuttfasereaksjoner kan noen ganger være alvorlige eller av forlenget varighet. Forekomsten av symptomer etter dosering kan reduseres ved å gi paracetamol eller ibuprofen kort tid etter

administrering av Aclasta. Det anbefales også å utsette behandling dersom pasienten er klinisk ustabil på grunn av en akutt medisinsk tilstand og en akuttfasereaksjon kan være problematisk (se pkt. 4.8).

Generelt

Andre legemidler som inneholder virkestoffet zoledronsyre er tilgjengelig ved onkologiske indikasjoner. Pasienter som blir behandlet med Aclasta bør ikke samtidig behandles med slike legemidler eller noen andre bisfosfonater, siden den kombinerte effekten av disse legemidlene er ukjent.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml hetteglass med Aclasta, dvs. at det er tilnærmet "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler har blitt utført. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk, og påvirker ikke humane cytokrom P450-enzymene *in vitro* (se pkt. 5.2).

Plasmaproteinbindingen til zoledronsyre er ikke høy (ca. 43-55 % er bundet). Interaksjoner som skyldes fortregning av legemidler med høy grad av proteinbinding, er derfor ikke sannsynlig.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Aclasta er ikke anbefalt hos fertile kvinner.

Graviditet

Aclasta er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier med zoledronsyre har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert misdannelser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Amming

Aclasta er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger, som svimmelhet, kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt prosentvis antall pasienter som opplevde bivirkninger var 44,7 %, 16,7 % og 10,2 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon. Forekomsten av individuelle bivirkninger etter den første infusjonen var: feber (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensalignende sykdom (6,7 %), artralgi (4,8 %) og hodepine (5,1 %), se “Akuttfasereaksjoner” nedenfor.

Liste over bivirkninger i tabellformat

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

Tabell 1

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Influensa, nasofaryngitt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Anemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	<i>Ikke kjent**</i>	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert sjeldne tilfeller av bronkospasme, urtikaria og angioødem, og svært sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Hypokalsemi*
	<i>Mindre vanlige</i> <i>Sjeldne</i>	Nedsatt appetitt Hypofosfatemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Søvnløshet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Hodepine, svimmelhet
	<i>Mindre vanlige</i>	Døsighet, parestesi, søvnighet, skjelvinger, synkope, smaksforstyrrelser
<i>Øyesykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Okulær hyperemi
	<i>Mindre vanlige</i>	Konjunktivitt, øyesmerte
	<i>Sjeldne</i> <i>Ikke kjent**</i>	Uveitt, episkleritt, iritt Skleritt og paroftalmitt
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Svimmelhet
	<i>Svært sjeldne</i>	Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)
<i>Hjertesykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Atrieflimmer
	<i>Mindre vanlige</i>	Palpitasjoner
<i>Karsykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Hypertensjon, rødme
	<i>Ikke kjent**</i>	Hypotensjon (noen pasienter hadde underliggende risikofaktorer)
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Hoste, dyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Kvalme, oppkast, diaré
	<i>Mindre vanlige</i>	Dyspepsi, øvre abdominale smerter, abdominale smerter, gastroøsofagal reflukssykdom, forstoppelse, munntørrehet, øsofagitt, tannverk, gastritt [#]
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Utslett, hyperhidrose, kløe, erytem

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

Observert hos pasienter som samtidig bruker glukokortikoider.

* Kun vanlig ved Pagets bensykdom.

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

† Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Atrieflimmer

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

Klasseeffekter

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Hypokalsemi

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

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

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

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

Lokale reaksjoner

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

Osteonekrose i kjeven

Det er rapportert om tilfeller av osteonekrose i kjeven, hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, inkl. zoledronsyre (se pkt. 4.4). I en stor klinisk studie med 7736 pasienter ble osteonekrose i kjeven rapportert hos én pasient som fikk Aclasta og én pasient som fikk placebo. Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert etter markedsføring av Aclasta.

Akuttfasereaksjoner

Den samlede prosentandelen av pasienter som rapporterte akuttfasereaksjoner eller symptomer etter dosering (inkludert alvorlige tilfeller) etter administrering av Aclasta er som følger (frekvenser utledet fra studien på behandling av postmenopausal osteoporose): feber (18,1 %), myalgi (9,4 %), influensalignende symptomer (7,8 %), artralgi (6,8 %) og hodepine (6,5 %). De fleste oppsto innen de 3 første dagene etter administrering av Aclasta, og flertallet var milde til moderate og opphørte i løpet av 3 dager etter at bivirkningen oppsto. Forekomsten av disse symptomene ble redusert ved påfølgende årlige doser med Aclasta. I en mindre studie var prosentandelen pasienter som opplevde bivirkninger lavere (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon) når det ble brukt forebyggende behandling mot bivirkninger (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

Klinisk effekt ved behandling av postmenopausal osteoporose (PFT)

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

Effekt på morfometriske vertebrale frakturer

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

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

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

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

Effekt på hoftefrakturer

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

Effekt på alle kliniske frakturer

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

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

Utfall	Aclasta (N = 3875) frekvens (%)	Placebo (N = 3861) frekvens (%)	Absolutt reduksjon i frakturfrekvens % (KI)	Relativ risikoreduksjon i forekomst av frakturer % (KI)
Alle kliniske frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Kliniske vertebrale frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Ikke-vertebrale frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*p-verdi < 0,001, **p-verdi < 0,0001 (1) Ekskl. fingre, tær og ansiktsfrakturer (2) Inkl. kliniske vertebrale frakturer i thorax- og lumbalregionen				

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

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

Benhistologi

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

Markører for omsetning av ben

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

Effekt på høyde

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

Dager med uforhet

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

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

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

Effekt på alle kliniske frakturer

Forekomst av viktige kliniske frakturvariabler er vist i tabell 4

Tabell 4 Forekomst av viktige kliniske frakturvariabler ved ulik behandling

Utfall	Aclasta (N = 1065) frekvens (%)	Placebo (N = 1062) frekvens (%)	Absolutt reduksjon i frakturfrekvens % (KI)	Relativ risikoreduksjon i forekomst av frakturer % (KI)
Alle klinisk frakturer (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Kliniske vertebrale frakturer (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Ikke-vertebrale frakturer (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*p-verdi < 0,05, **p-verdi < 0,01 (1) Ekskl. fingre, tær og ansiktsfrakturer (2) Inkl. kliniske vertebrale frakturer i thorax- og lumbalregionen				

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

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

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

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

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

Klinisk effekt hos menn

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

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

Klinisk effekt ved osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling

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

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

Økningen i BMD i lumbalregionen og lårhalsen etter 12 måneder var signifikant større i Aclasta-gruppen sammenlignet med risedronatgruppen (alle $p < 0,03$). I pasientpopulasjonen som fikk glukokortikoider i mer enn 3 måneder før randomisering, økte Aclasta BMD i lumbalregionen med 4,06 % versus 2,71 % for risedronat (gjennomsnittlig forskjell: 1,36 %; $p < 0,001$). I pasientpopulasjonen som fikk glukokortikoider i 3 måneder eller mindre før randomisering, økte Aclasta BMD i lumbalregionen med 2,60 % versus 0,64 % for risedronat (gjennomsnittlig forskjell: 1,96 %; $p < 0,001$). Studien hadde ikke nok statistisk styrke til å vise en reduksjon i antall kliniske frakturer sammenlignet med risedronat. Forekomsten av frakturer for Aclasta-behandlede pasienter var 8 versus 7 for pasienter behandlet med risedronat ($p = 0,8055$).

Klinisk effekt ved behandling av Pagets benskade

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

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

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

Pasienter som ble klassifisert som respondere på slutten av den 6 måneder lange hovedstudien var egnet til å delta i en utvidet oppfølgingsperiode. I alt 153 pasienter som ble behandlet med Aclasta og 115 pasienter som ble behandlet med risedronat, ble inkludert i den forlengede observasjonsstudien. Etter en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 3,8 år etter dosering var andelen pasienter som avsluttet den utvidede observasjonsperioden fordi de trengte rebehandling (klinisk avgjørelse) høyere for risedronat (48 pasienter, eller 41,7 %) sammenlignet med zoledronsyre (11 pasienter, eller 7,2 %). Gjennomsnittlig tid før avsluttet utvidet observasjonsperiode pga. behov for rebehandling av Pagets etter den initiale dosen var lengre for zoledronsyre (7,7 år) enn for risedronat (5,1 år).

Seks pasienter som oppnådde terapeutisk respons etter 6 måneders behandling med Aclasta fikk senere tilbakefall av sykdommen i løpet av den utvidede oppfølgingsperioden. Disse pasientene ble rebehandlet med Aclasta etter en gjennomsnittlig periode på 6,5 år fra initial behandling til rebehandling. Fem av de 6 pasientene hadde SAP innenfor normalområdet ved måned 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

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

Pediatrisk populasjon

En randomisert, dobbelt-blindet, placebokontrollert studie ble utført med pediatriske pasienter i alderen 5 til 17 år, som fikk behandling med glukokortikoider og som hadde redusert benmineralitet (lumbalregionen BMD Z-score på -0,5 eller mindre) og lavenergi/skjørhetsfraktur. Den randomiserte pasientpopulasjonen i denne studien (ITT-populasjon) inkluderte pasienter med flere undergrupper av revmatiske sykdommer, inflammatorisk tarmsykdom eller Duchenne muskeldystrofi. Det var planlagt å inkludere 92 pasienter, men kun 34 pasienter ble inkludert og randomisert til å enten få en intravenøs infusjon av 0,05 mg/kg (maksimalt 5 mg) zoledronsyre to ganger årlig eller placebo i ett år. Alle pasienter måtte få bakgrunnsbehandling med vitamin D og kalsium.

Infusjon med zoledronsyre resulterte i en økning i minste kvadraters (LS) gjennomsnittsdifferanse for lumbalregionen BMD Z-score på 0,41 ved måned 12 i forhold til baseline, sammenlignet med placebo (95 % KI: 0,02, 0,81; for henholdsvis 18 og 16 pasienter). Ingen klar effekt på lumbalregionen BMD Z-score ble observert etter 6 måneder med behandling. En statistisk signifikant ($p < 0,05$) reduksjon i tre markører for benomsatning (PINP, BSAP, NTX) ble observert i zoledronsyregruppen sammenlignet med placebogruppen ved måned 12. Ingen statistisk signifikante forskjeller i totalt mineralinnhold i ben i kroppen ble observert hos pasienter behandlet med zoledronsyre versus placebo ved 6 eller 12 måneder. Det foreligger ingen tydelige bevis som fastslår en sammenheng mellom endringer i BMD og forebygging av fraktur hos barn med benvev i vekst.

Ingen nye vertebrale frakturer ble observert i gruppen som fikk zoledronsyre sammenlignet med to nye frakturer i placebo-gruppen.

De vanligste rapporterte bivirkningene etter infusjon av zoledronsyre var artralgi (28 %), feber (22 %), oppkast (22 %), hodepine (22 %), kvalme (17 %), myalgi (17 %), smerter (17 %), diaré (11 %), og hypokalsemi (11 %).

Flere pasienter rapporterte alvorlige bivirkninger i zoledronsyregruppen enn i placebogruppen (5 [27,8 %] pasienter versus 1 [6,3 %] pasienter).

I den 12-måneders åpne forlengelsen av den ovennevnte hovedstudien ble det ikke observert noen nye kliniske frakturer. Imidlertid fikk 2 pasienter, én i hver av behandlingsgruppene i hovedstudien (zoledronsyregruppen: 1/9, 11,1 % og placebogruppen: 1/14, 7,1 %) nye morfometriske vertebrale frakturer. Det var ingen nye sikkerhetsfunn.

Basert på disse studiene kan ikke langtidssikkerhetsdata etableres for denne populasjonen.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

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

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

Eliminasjon

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

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Spesielle populasjoner (se pkt. 4.2)

Nedsatt nyrefunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

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

Subkronisk og kronisk toksisitet

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

Gjentatt langtidsbehandling som gav kumulativ eksponering høyere enn maksimalt tilsiktet human eksponering, ga toksiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus og lever, og på administrasjonsstedet. Klinisk betydning av disse funnene er ukjent. De vanligste funnene i studier med gjentatt dosering var økt primær spongiosa i metafysene i de lange beina hos voksende dyr. Dette ble observert ved nesten alle doser, et funn som gjenspeiler virkestoffets farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Reproduksjonstoksitet

Teratologistudier ble gjort hos to arter, i begge tilfeller som subkutan administrasjon. Teratogenitet ble observert hos rotter ved doser $\geq 0,2$ mg/kg, i form av ytre og viscerale misdannelser, samt misdannelser i skjelettet. Dystoki ble observert ved den laveste dosen (0,01 mg/kg kroppsvekt) som

ble undersøkt hos rotter. Det ble ikke observert noen teratogene eller embryoføtale effekter hos kaniner, til tross for at maternal toksisitet var betydelig ved 0,1 mg/kg på grunn av reduserte nivåer av serumkalsium.

Mutagenitet og karsinogenitet

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol
Natriumsitrat
Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske: 3 år

Etter åpning: 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.
Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. april 2005
Dato for siste fornyelse: 19. januar 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

LEK Pharmaceuticals d.d.,
Verovškova ulica 57,
1526 Ljubljana,
Slovenia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av MT må sørge for at opplæringsprogrammet implementert for de godkjente indikasjonene, behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer, inkludert de som nylig har hatt en lavtraume hoftefraktur og behandling av osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling hos postmenopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer er oppdatert. Følgende dokumenter skal inkluderes i informasjonspakken til pasienten:

- Pakningsvedlegg

- Pasientkort om osteonekrose i kjeven

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 flaske inneholder 100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/05/308/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DELPAKNING**YTTERKARTONG FOR DELPAKNING (UTEN "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 flaske inneholder 100 ml
Del av en flerpakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/05/308/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTTERKARTONG PÅ FLERPAKNING
(INKLUDERT “BLUE BOX”)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

Flerpakning: 5 flasker, hver flaske inneholder 100 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/05/308/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Aclasta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Aclasta
3. Hvordan Aclasta gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aclasta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aclasta er og hva det brukes mot

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

Osteoporose

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

Pagets bensykdom

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

2. Hva du må vite før du får Aclasta

Følg alle instruksjoner fra legen din, apoteket eller sykepleier nøye før du får Aclasta.

Du må ikke få Aclasta:

- dersom du er allergisk overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hypokalsemi (dvs. for lavt kalsiumnivå i blodet).
- dersom du har alvorlige nyreproblemer.
- dersom du er gravid.
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Aclasta:

- hvis du blir behandlet med et legemiddel som inneholder zoledronsyre, som også er virkestoffet i Aclasta (zoledronsyre brukes til voksne pasienter med spesifikke krefttyper for å forhindre beinkomplikasjoner eller for å redusere mengden kalsium).
- hvis du har eller har hatt nyreproblemer.
- hvis du er forhindret fra å ta et daglig kalsiumtilskudd.
- hvis du har fått fjernet noen eller alle biskjoldbruskkjertlene i halsen kirurgisk.
- hvis du har fått fjernet deler av tarmene.

Hos pasienter som fikk Aclasta (zoledronsyre) for osteoporose er det etter markedsføring rapportert en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (benskader i kjeven). Osteonekrose i kjeven kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å prøve å hindre utvikling av osteonekrose i kjeven, da det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. Det er noen forholdsregler du bør ta for å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Før du blir behandlet med Aclasta, må du fortelle legen din, apotek eller sykepleier dersom

- du har noen problemer med munnen din eller tennene dine, som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdommer eller en planlagt tanntrekking;
- du ikke går regelmessig til tannlege eller ikke har hatt en tannsjekk på lang tid;
- du røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer);
- du har tidligere vært behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forebygge skjelettlidelser);
- du bruker medisiner som kalles kortikosteroider (f.eks. prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Aclasta.

Samtidig som du blir behandlet med Aclasta, bør du opprettholde god munnhygiene (herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk. Hvis du bruker gebiss, bør du sørge for at det er tilpasset ordentlig. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), fortell legen din om tannbehandlingen og fortell tannlegen din at du behandles med Aclasta. Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som f.eks. løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller væsker, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Undersøkelser

Legen din bør ta en blodprøve for å kontrollere nyrefunksjonen din (kreatininnivå) før hver dose Aclasta. Det er viktig at du drikker minst to glass væske (f.eks. vann) i løpet av noen få timer før du får Aclasta, slik som du har fått beskjed om av helsepersonell.

Barn og ungdom

Aclasta anbefales ikke til noen under 18 år.

Andre legemidler og Aclasta

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

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

Graviditet og amming

Du skal ikke få Aclasta dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Aclasta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert 100 ml hetteglass med Aclasta, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan Aclasta gis

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

Osteoporose

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

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

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

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

Pagets bensyktom

Ved behandling av Pagets bensyktom, bør Aclasta kun forskrives av leger med erfaring i behandling av Pagets bensyktom.

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

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

Inntak av Aclasta sammen med mat og drikke

Sørg for at du drikker tilstrekkelig væske (minimum ett eller to glass) før og etter behandlingen med Aclasta, slik som legen din sier. Dette vil hjelpe deg å forhindre dehydrering. Du kan spise normalt de dagene du får Aclasta. Dette er spesielt viktig for pasienter som bruker diuretika ("vanndrivende") og hos eldre pasienter (65 år eller eldre).

Dersom du har glemt en dose Aclasta

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

Før Aclasta-behandlingen avsluttes

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

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

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

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

Enkelte bivirkninger kan være alvorligeVanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

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

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

Hevelse, rødhet, smerte og kløe i øynene eller lysfølsomme øyne.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer)

Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.

Ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data)

Smerte i munnen og/eller kjeven, hevelse eller sår som ikke gror i munnen eller kjeven, væsker, nummenhet eller en følelse av tung kjeve, eller en tann som løsner; dette kan være tegn på skader i kjevebenet (osteonekrose). Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din dersom du opplever slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Aclasta eller etter at behandlingen er avsluttet.

Nyresykdom (f.eks. redusert urinproduksjon) kan oppstå. Legen din bør ta en blodprøve for å sjekke nyrefunksjonen din før hver dose med Aclasta. Det er viktig at du drikker minst to glass væske (f.eks. vann) i løpet av få timer før du får Aclasta, slik som du har fått beskjed om av helsepersonell.

Informér legen din dersom du merker noen av bivirkningene som er nevnt over.

Aclasta kan også gi andre bivirkningerSvært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Feber

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

Hodepine, svimmelhet, kvalme, oppkast, diaré, muskelsmerter, smerter i skjelett og/eller ledd, smerter i rygg, armer eller ben, influensalignende symptomer (f.eks. tretthet, frysninger, ledd- og muskelsmerter), frysninger, tretthetsfølelse og manglende tiltakslust, svakhet, smerter, følelse av

uvelhet, hevelse og/eller smerte på infusjonsstedet.

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

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

Influensa, øvre luftveisinfeksjoner, redusert antall røde blodlegemer, redusert appetitt, søvnløshet, søvnighet som kan omfatte redusert årvåkenhet og oppmerksomhet, kriblende følelse eller nummenhet, ekstrem tretthet, skjelvinger, midlertidig bevisstløshet, øyeinfeksjon eller irritasjon eller betennelse med smerter og rødhet, snurrende følelse, økt blodtrykk, rødming, hoste, kortpustethet, magebesvær, buksmerter, forstoppelse, munntørrehet, halsbrann, hudutslett, kraftig svetting, kløe, rødhet i huden, nakkesmerter, stivhet i muskler, skjelett og/eller ledd, hovne ledd, muskelkramper, skuldersmerter, smerter i brystmuskulaturen og brystkassen, leddbetennelse, muskelsvakhet, unormale nyrefunksjonstester, unormalt hyppig vannlating, hevelser i hender, ankler eller føtter, tørste, tannpine, smaksforstyrrelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

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

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert svimmelhet og pustevansker, hevelse i hovedsakelig ansikt og hals, redusert blodtrykk, dehydrering (uttørring) på grunn av akuttefasereaksjoner (bivirkninger etter dosering, slik som feber, oppkast og diaré).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aclasta

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aclasta

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

Hvordan Aclasta ser ut og innholdet i pakningen

Aclasta er en klar og fargeløs oppløsning. Den leveres i 100 ml plastflasker som en bruksklar

infusjonsvæske. Den leveres i pakninger som inneholder 1 flaske som enkeltpakning eller i flerpakninger bestående av fem pakninger. Hver av disse inneholder en flaske. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

LEK Pharmaceuticals d.d.,
Verovškova ulica 57,
1526 Ljubljana,
Slovenia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 Hungária 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

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

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
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 Mureș
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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

INFORMASJON TIL HELSEPERSONELL

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

Hvordan tilberede og administrere Aclasta

- Aclasta 5 mg infusjonsvæske, oppløsning er bruksklar.

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

Oppbevaring av Aclasta

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