

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Aclasta 5 mg infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med 100 ml infusionsvätska innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).

Varje ml av infusionsvätska innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av osteoporos

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer, inklusive de som nyligen fått en höftfraktur efter lågenergitrauma.

Behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer.

Behandling av Pagets sjukdom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Patienterna måste vara väl hydrerade före administrering av Aclasta. Detta är särskilt viktigt för äldre (≥ 65 år) och för patienter som får behandling med diuretika.

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med Aclasta-administreringen.

Osteoporos

För behandling av post-menopausal osteoporos, osteoporos hos män och behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider är den rekommenderade dosen en dos av 5 mg Aclasta som intravenös infusion administrerad en gång per år.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning av Aclasta för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

För patienter som nyligen har fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, rekommenderas att infusionen med Aclasta ges minst två veckor efter att höftfrakturen åtgärdats (se avsnitt 5.1). Hos patienter som

nyligen har fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, rekommenderas att en laddningsdos mellan 50 000 till 125 000 IE av vitamin D ges oralt eller via intramuskulär administrering före den första Aclastainfusionen.

Pagets sjukdom

För behandling av Pagets sjukdom: Aclasta skall endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av Pagets sjukdom. Rekommenderad dos är en engångsdos 5 mg Aclasta som intravenös infusion. Till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att ett tillägg ges av kalcium motsvarande åtminstone 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter Aclasta-administreringen (se avsnitt 4.4).

Upprepad behandling av Pagets sjukdom: Efter initial behandling av Pagets sjukdom med Aclasta observerades en långvarig remissionsperiod hos de patienter som svarade på behandlingen. Upprepad behandling av patienter som fått återfall består av ytterligare en intravenös infusion av Aclasta 5 mg efter en period av ett år eller mer från den första behandlingen. Det finns begränsad data från upprepade behandling av Pagets sjukdom (se avsnitt 5.1).

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Aclasta är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med kreatininclearance $\geq$ 35 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre ($\geq$ 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig eftersom biotillgänglighet, distribution och eliminering är lika hos äldre och yngre personer.

Pediatrisk population

Aclasta ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år. Det finns inga data tillgängliga för barn under 5 år. Tillgänglig information för barn i åldern 5 till 17 år finns i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Aclasta administreras intravenöst via en infusions slang med luftkammare och ges långsamt med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. För information om infusion av Aclasta, se avsnitt 6.6.

Bipacksedeln och påminnelsekortet skall lämnas till patienter som behandlas med Aclasta.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon annan bisfosfonat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med hypokalcemi (se avsnitt 4.4)
- Gravyt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance < 35 ml/min (se avsnitt 4.4).
- Gravitet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Njurfunktion

Användning av Aclasta är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) på grund av ökad risk för njursvikt i denna grupp.

Nedsatt njurfunktion har observerats efter administrering av Aclasta (se avsnitt 4.8), framförallt hos patienter med tidigare känd njurfunktionsnedsättning eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling (se avsnitt 4.5) eller dehydrering som inträffat efter administrering av Aclasta. Nedsatt njurfunktion har observerats hos patienter efter en engångsadministrering. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys eller med fatal utgång har inträffat hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion eller med någon av de riskfaktorer som beskrivs ovan.

Följande försiktighetsåtgärder ska beaktas i syfte att minska risken för renala biverkningar:

- Kreatininclearance bör beräknas baserat på faktisk kroppsvikt med användning av Cockcroft-Gaultformeln före varje dos av Aclasta.
- Övergående förhöjning av serumkreatinin kan vara högre hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion.
- Regelbunden kontroll av serumkreatinin ska övervägas hos riskpatienter.
- Aclasta ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av andra läkemedel som kan påverka njurfunktionen (se avsnitt 4.5).
- Patienterna, framförallt äldre patienter och de som behandlas med diuretika, måste vara väl hydrerade före administrering av Aclasta.
- En engångsdos Aclasta ska inte överstiga 5 mg och infusionstiden ska vara minst 15 minuter (se avsnitt 4.2).

Hypokalcemi

Hypokalcemi måste behandlas genom intag av tillräckliga doser kalcium och vitamin D innan behandling med Aclasta påbörjas (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen måste även behandlas effektivt (t.ex. minskad mängd paratyroideahormon, bristfällig absorption av kalcium från tarmen). Läkare bör överväga klinisk kontroll av dessa patienter.

Pagets sjukdom karakteriseras av ökad benomsättning. På grund av att zoledronsyra har snabbt insättande effekt på benomsättningen, kan övergående hypokalcemi, ibland symptomatisk, utvecklas. Denna är ofta svårast under de första 10 dagarna efter infusionen av Aclasta (se avsnitt 4.8).

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med Aclasta-administreringen. Dessutom, till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att tillägg ges av kalcium motsvarande 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter Aclasta-administreringen (se avsnitt 4.2). Patienterna skall informeras om symptomen på hypokalcemi och kontrolleras på lämpligt sätt under tiden denna risk kvarstår. Kontroll av serumkalcium före infusion av Aclasta rekommenderas för patienter med Pagets sjukdom.

Svår skelett- och ledsmärta och/eller muskelsmärta vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med bisfosfonater, inklusive zoledronsyra (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken (ONJ)

Efter marknadsgodkännandet har ONJ rapporterats hos patienter som får Aclasta (zoledronsyra) mot benskörhet (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen. En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell

nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Aclasta hos patienter med samtliga riskfaktorer.

Följande bör beaktas vid bedömningen av en patients risk att utveckla osteonekros i käken:

- Potensen av det läkemedel som hämmar benresorption (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk för parenteral administration) och den kumulativa dosen.
- Cancer, komorbida tillstånd (t ex anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning.
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling mot huvud och hals.
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandproteser, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp, t.ex. tandextraktioner.

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller, och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som dental rörlighet, smärta eller svullnad, sår som inte läker eller vätskar under behandling med zoledronsyra. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras med försiktighet och bör undvikas i nära anslutning till zoledronsyra-behandling.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör inrättas i nära samarbete mellan behandlande läkare och en tandläkare eller tandkirurg med expertis inom ONJ. Tillfälligt avbrytande av zoledronsyra-behandling bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Akutfasreaktioner

Akutfasreaktioner eller symptom som uppträtt efter dosering såsom feber, myalgi, influensaliknande symptom, artralgi och huvudvärk har observerats, varav majoriteten inträffade inom 3 dagar efter Aclasta-administreringen.

Akutfasreaktioner kan ibland vara allvarliga eller få förlängd duration. Incidensen av symptom som uppträder efter dosering kan reduceras genom intag av paracetamol eller ibuprofen kort efter administrering av Aclasta. Det rekommenderas också att skjuta upp behandlingen om patienten är kliniskt instabil på grund av ett akut medicinskt tillstånd och en akutfasreaktion då kan bli

problematisk (se avsnitt 4.8).

Allmänt

Andra produkter innehållande zoledronsyra som aktiv substans finns tillgängliga för onkologiska indikationer. Patienter som behandlas med Aclasta skall inte samtidigt behandlas med sådana produkter eller andra bisfosfonater då den kombinerade effekten av dessa medel är okända.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml injektionsflaska med Aclasta, dvs. i huvudsak ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier med andra läkemedel har utförts. Zoledronsyra metaboliseras inte systemiskt och påverkar inte humana cytokrom P450-enzymen *in vitro* (se avsnitt 5.2). Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bortträngnings-interaktioner med läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolik.

Zoledronsyra elimineras genom renal utsöndring. Försiktighet skall iakttas då zoledronsyra administreras tillsammans med läkemedel som har en betydande inverkan på njurfunktionen (t ex aminoglykosider eller diuretika, vilka kan ge dehydrering) (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan systemisk exponering öka av samtidigt administrerade läkemedel vilka primärt utsöndras via njuren.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Aclasta rekommenderas inte för kvinnor i fertil ålder.

Graviditet

Aclasta är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med zoledronsyra saknas. Djurstudier med zoledronsyra har visat på reproduktionstoxikologiska effekter inklusive missbildningar (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Amning

Aclasta är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är okänt om zoledronsyra passerar över i bröstmjolk.

Fertilitet

Zoledronsyra studerades i råttor för utvärdering av potentiella effekter på fertiliteten hos moderdjur och F1-generationen. Resultatet blev överdrivna farmakologiska effekter vilka ansågs relaterade till substansens hämning av skeletal kalciummobilisering, vilket resulterar i periparturient hypokalcemi, en klasseffekt av bisfosfonater, dystoki och studien avbröts i förtid. Dessa resultat omintetgjorde bestämning av Aclastas definitiva effekt på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar, såsom yrsel, kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Den totala procenten av patienter, vilka upplevde biverkningar var 44,7 %, 16,7 % och 10,2 % efter respektive den första, andra och tredje infusionen. Incidensen av individuella biverkningar efter den första infusionen var: pyrexia (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensaliknande sjukdom (6,7 %), artralgi (4,8 %) och huvudvärk (5,1 %), se ”akutfasreaktioner” nedan.

Biverkningstabell

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvensområde enligt MeDRA. Frekvensområden definieras enligt följande vedertagna definition: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

<i>Infektioner och infestationer</i>	<i>Mindre vanliga</i>	Influensa, nasofaryngit
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	<i>Mindre vanliga</i>	Anemi
<i>Immunsystemet</i>	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Överkänslighetsreaktioner inklusive sällsynta fall av bronkospasm, urtikaria och angioödem samt mycket sällsynta fall av anafylaktisk reaktion/chock
<i>Metabolism och nutrition</i>	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i> <i>Sällsynta</i>	Hypokalcemi* Minskad aptit Hypofosfatemi
<i>Psykiska störningar</i>	<i>Mindre vanliga</i>	Sömnlöshet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Huvudvärk, yrsel Letargi, parestesi, dåsigheit, darrningar, synkopé, dysgeusi
<i>Ögon</i>	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i> <i>Sällsynta</i> <i>Ingen känd frekvens**</i>	Okulär hyperemi Konjunktivit, ögonsmärta Uveit, episklerit, irit Sklerit och paraoftalmi
<i>Öron och balansorgan</i>	<i>Mindre vanliga</i>	Svindel
<i>Hjärtat</i>	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Förmaksflimmer Hjärtklappning
<i>Blodkärll</i>	<i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens**</i>	Hypertoni, rodnad Hypotension (vissa patienter hade underliggande riskfaktorer)
<i>Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum</i>	<i>Mindre vanliga</i>	Hosta, dyspné
<i>Magtarmkanalen</i>	<i>Vanliga</i> <i>Mindre vanliga</i>	Illamående, kräkningar, diarré Dyspepsi, magsmärta i övre delen av buken, magsmärta, gastroesofagal refluxsjukdom, förstoppning, muntorrhet, esofagit, tandvärk, gastrit [#]
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	<i>Mindre vanliga</i>	Utslag, hyperhidros, klåda, erytem

Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga</i>	Skelettsmärta, artralgi, myalgi, rygg smärta, smärta i extremiteter
	<i>Mindre vanliga</i>	Nacksmärta, muskelstelhet, svullna leder, muskelpasmer, muskuloskeletal bröstskorgssmärta, muskel- och skelettsmärta, stelhet i leder, artrit, muskelsvaghet
	<i>Sällsynta</i>	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer† (bisfosfonat klassbiverkning)
	<i>Mycket sällsynta</i>	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Osteonekros i käken (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens**</i>	Förhöjt s-kreatinin, pollakisuri, proteinuri Nedsatt njurfunktion. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys och sällsynta fall med fatal utgång har rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling eller dehydrering efter infusion (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga</i>	Pyrex
	<i>Vanliga</i>	Influensaliknande sjukdom, rysningar, trötthet, asteni, smärta, svaghet, reaktion vid infusionsstället
	<i>Mindre vanliga</i>	Perifert ödem, törst, akutfasreaktion, bröstsmärta som inte kommer från hjärtat
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Dehydrering sekundärt till akutfasreaktioner (symtom som uppträtt efter dosering såsom pyrex, kräkningar och diarré)
Undersökningar	<i>Vanliga</i>	Ökat C-reaktivt protein
	<i>Mindre vanliga</i>	Minskad kalciummängd i blodet

Observerats hos patienter som samtidigt tagit kortikosteroider

* Endast vanlig vid Pagets sjukdom.

** Baserat på rapporter efter marknadsföring. Frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data.

† Rapporterat efter marknadsföring.

Beskrivning av valda biverkningar

Förmaksflimmer

I HORIZON – Pivotal Fracture studien [PFT] (se avsnitt 5.1) var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som behandlades med Aclasta respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer som rapporterades som allvarlig biverkan var förhöjd hos patienter som erhöll Aclasta (1,3 %) (51 av 3 862) jämfört med patienter som erhöll placebo (0,6 %) (22 av 3 852). Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer är okänd. I osteoporosprövningarna (PFT, HORIZON Recurrent Fracture Trial (RFT)) var den poolade incidensen av förmaksflimmer jämförbar mellan Aclasta (2,6 %) och placebo (2,1 %). För förmaksflimmer rapporterades som allvarliga biverkningar var den poolade incidensen 1,3 % för Aclasta och 0,8 % för placebo.

Klasseffekter:

Nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra har satts i samband nedsatt njurfunktion, vilket visat sig som försämrad njurfunktion

(dvs ökad halt av serumkreatinin) och i sällsynta fall akut njursvikt. Försämrade njurfunktion har observerats efter administrering av zoledronsyra, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller ytterligare riskfaktorer (t ex hög ålder, cancerpatienter som får kemoterapi, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling, svår dehydrering, etc), av vilka majoriteten erhöll en dos på 4 mg var 3-4:e vecka, men detta har observerats hos patienter efter en engångsdos.

I en klinisk studie avseende osteoporos, var ändringen i kreatininclearance (årligen kontrollerad innan dostillfället) och incidensen av njursvikt och nedsatt njurfunktion jämförbar för både de Aclasta och placebobehandlade grupperna under tre år. En övergående höjning av serumkreatinin observerades inom 10 dagar hos 1,8 % av de Aclasta behandlade patienterna jämfört med 0,8 % av de placebobehandlade patienterna.

Hypokalcemi

I en klinisk studie avseende osteoporos, hade ca 0,2 % av patienterna märkbara sänkningar av serumkalcium nivåerna (mindre än 1,87 mmol/l) efter Aclasta administrering. Inga symptomatiska fall av hypokalcemi observerades.

I studier av Pagets sjukdom, observerades symptomatisk hypokalcemi hos ca 1 % av patienterna, vilka alla senare normaliserades.

Grundat på laboratorieundersökning, förelåg övergående asymptomatiska kalciumnivåer under det normala referensintervallet (mindre än 2,10 mmol/l) hos 2,3 % av Aclasta behandlade patienter i en stor klinisk studie jämfört med 21 % av de Aclastabehandlade patienterna i studierna vid Pagets sjukdom. Frekvensen av hypokalcemi var betydligt lägre vid de följande infusionerna.

Alla patienter erhöll tillräckligt tillägg av vitamin D och kalcium i den postmenopausala osteoporosstudien, studien angående preventionen av kliniska frakturer efter höftfraktur och studierna avseende Pagets sjukdom (se också avsnitt 4.2). I studien för prevention av kliniska frakturer efter att patienten nyligen fått en höftfraktur, mättes inte vitamin D nivåerna rutinemässigt, men majoriteten av patienterna gavs en laddningsdos av vitamin D före Aclasta administrering (se avsnitt 4.2).

Lokal reaktion

I en stor klinisk studie, har lokala reaktioner vid infusionsstället, t.ex rodnad, svullnad och /eller smärta, rapporterats (0,7 %) efter administrering av zoledronsyra.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, huvudsakligen hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, inklusive zoledronsyra (se avsnitt 4.4). I en stor klinisk studie med 7 736 patienter, rapporterades osteonekros i käken hos en patient som behandlats med Aclasta och en patient som behandlats med placebo. Fall av ONJ har rapporterats för Aclasta efter marknadsgodkännandet.

Akutfasreaktioner

Den totala procentandelen patienter som rapporterade akutfasreaktioner eller symtom som uppträtt efter administrering av Aclasta (inklusive allvarliga fall) är följande (frekvenser hämtat från studien vid behandling av osteoporos efter menopaus): feber (18,1%), myalgi (9,4%), influensaliknande symptom (7,8%), artralgi (6,8%) och huvudvärk (6,5%), varav majoriteten inträffade under de första tre dagarna efter administrering av Aclasta. Majoriteten av dessa symtom var av mild till måttlig karaktär och försvann inom tre dagar efter att de började. Förekomsten av dessa symtom minskade med efterföljande årliga doser av Aclasta. Andelen patienter som upplevde biverkningar var lägre i en mindre studie (19,5%, 10,4%, 10,7% efter den första, andra respektive tredje infusionen), där profylax mot biverkningar användes (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas

att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet av akut överdosering är begränsad. Patienter som har fått större doser än rekommenderat måste kontrolleras noga. Kliniskt betydelsefull hypokalcemi kan eventuellt gå tillbaka genom tillägg av oralt kalcium och/eller en intravenös infusion av kalciumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08.

Verkningsmekanism

Zoledronsyra tillhör kategorin kväveinnehållande bisfosfonater, och verkar huvudsakligen på benvävnad. Den hämmar den osteoklastmedierade benresorptionen.

Farmakodynamiska effekter

Den selektiva effekten på skelettet av bisfosfonater härrör från deras höga affinitet till mineraliserad benvävnad.

Det molekylära huvudmålet för zoledronsyra i osteoklasterna är enzymet farnesylpyrofosfatsyntas. Den långa effektdurationen av zoledronsyra kan tillskrivas dess höga bindningsaffinitet till det aktiva stället för farnesylpyrofosfat (FPP) syntas och dess starka bindningsaffinitet till benmineral.

Aclasta behandling minskar snabbt benomsättningshastigheten från post-menopausala nivåer med det lägsta värdet för resorptionsmarkörer observerat vid 7 dagar och för bennybildningsmarkörer vid 12 veckor. Därefter stabiliseras benmarkörerna inom det pre-menopausala intervallet. Det sker ingen progressiv minskning av benomsättningsmarkörer med årlig upprepad dosering.

Klinisk effekt vid behandling av post-menopausal osteoporos (PFT)

Effekten och säkerheten av Aclasta 5 mg en gång om året under tre påföljande år visades för post-menopausala kvinnor i, (7 736 kvinnor i åldern 65-89 år) med endera : benmineraldensitet (BMD) i lårbenshals med en T-score $\leq -1,5$ och åtminstone två milda eller en måttlig nuvarande kotfraktur(er); eller en BMD i lårbenshals med T-score $\leq -2,5$ med eller utan bevis på nuvarande kotfraktur. 85 % av patienterna hade inte tidigare behandlats med bisfosfonater. Kvinnor som blev undersökta för incidensen av kotfrakturer erhöll inte samtidig annan behandling för osteoporos, vilket var tillåtet för de kvinnor som undersöktes med avseende på höft – och alla kliniska frakturer. Samtidig annan osteoporosbehandling inkluderade: kalcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonsubstitutionsbehandling, tibolon, men exkluderade andra bisfosfonater. Alla kvinnor erhöll dagligen 1 000 till 1 500 mg av elementärt kalcium samt 400 till 1 200 IE vitamin D tillägg.

Effekt på morfometrisk kotfraktur

Aclasta minskade signifikant incidensen av en eller flera nya kotfrakturer under tre år och så tidigt som vid ett år (se tabell 2)

Tabell 2 Sammanfattning av effekten på kotfrakturer vid 12, 24 och 36 månader

Resultat	Aclasta (%)	Placebo (%)	Absolut minskning av frakturincidens % (CI)	Relativ minskning av frakturincidens % (CI)
Åtminstone en ny kotfraktur (0-1 år)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Åtminstone en ny kotfraktur (0-2 år)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Åtminstone en ny kotfraktur (0-3 år)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p <0,0001				

Patienter i åldrarna 75 år och äldre som behandlades med Aclasta visade en 60 % minskning i risk för kotfrakturer jämfört med patienter som erhöll placebo (p <0,0001).

Effekt på höftfrakturer

Aclasta visade en jämn effekt under 3 år, vilket resulterade i en 41 % minskning i risken för höftfrakturer (95 % CI, 17 % till 58 %). Frekvensen av höftfrakturer var 1,44 % för Aclastabehandlade patienter jämfört med 2,49 % för placebobehandlade patienter. Riskreduktionen var 51 % hos bisfosfonatnaiva patienter och 42 % hos patienter som tilläts undergå samtidig osteoporosbehandling.

Effekt på kliniska frakturer

Alla kliniska frakturer verifierades med hjälp av röntgen och /eller kliniska undersökningar. En sammanfattning av resultaten presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Jämförelse av incidensen av viktiga kliniska fraktur- variabler mellan behandlingar under 3 år

Resultat	Aclasta (N=3 875) händelser (%)	Placebo (N=3 861) händelser (%)	Absolut minskning av frakturhändelser % (CI)	Relativ risk minskning av frakturincidens % (CI)
Övriga kliniska frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23;42)**
Kliniska vertebrala frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63;86)**
Icke - vertebrala frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-värde <0,001, **p-värde <0,0001				
(1) Exkluderande finger, tå och ansiktsfrakturer				
(2) Inklusive kliniska brösttryggs och kliniska ländryggsfrakturer				

Effekt på benmineraltäteten (BMD)

Aclasta ökade signifikant BMD i ländryggen, höft och distala radius relativt jämfört med placebo vid all tidpunkter (6, 12, 24 och 36 månader). Behandling med Aclasta resulterade i en 6,7 % ökning av BMD i ländryggen, 6,0 % vid total höft, 5,1 % i lårbenshalsen och 3,2 % i distala radius jämfört med placebo under tre år.

Benhistologi

Benbiopsier erhöles från höftbenskammen ett år efter att den tredje årliga dosen hos 152 postmenopausala patienter med osteoporos behandlade med Aclasta (N=82) eller placebo (N=70). Histomorfometrisk analys visade en 63 % minskning i benomsättning. Hos patienter som behandlades med Aclasta, upptäcktes ingen osteomalaci, benmärgsfibros eller woven bone. Tetracyklinmärkning kunde påvisas i alla prov utom i ett av de 82 biopsierna, vilka erhöles från Aclasta behandlade patienter. Mikrodatortomografianalys (μCT) visade en ökad trabekulär benvolym och bevarande av trabekulär benarkitektur hos patienter behandlade med Aclasta jämfört med placebo.

Benomsättningmarkörer

Benspecifika alkaliska fosfataser (BSAP), S-N-terminal propeptid av typ I collagen (PNIP) och S-beta-C-telopeptider (b-CTx) värderades i en subgrupp från 517 till 1 246 patienter vid jämna intervall

under studien. Behandling med 5 mg Aclasta årligen minskade signifikant BSAP med 30 % jämfört med startvärdet vid 12 månader, vilket var 28 % under startvärdet vid 36 månader. PINP var signifikant minskat med 61 % under startvärdet vid 12 månader och var vid 52 % under värdet vid 36 månader. B-CTX var signifikant minskat med 61 % jämfört med startvärdet vid 12 månader och var konstant med 55 % under startvärdet vid 36 månader. Under hela denna tid var nivån av benomsättningsmarkörerna inom det premenopausala intervallet i slutet av varje år. Upprepad dosering resulterade inte i ytterligare reduktion av benomsättningsmarkörerna.

Effekten på kroppslängden

I 3 års- osteoporosstudien mättes kroppslängden årligen med hjälp av stadiometer. Aclasta gruppen redovisade ca 2,5 mm mindre längdminskning jämfört med placebo (95 % CI: 1,6 mm, 3,5 mm (p <0,0001)).

Antal dagar med funktionsnedsättning

Aclasta minskade signifikant medelvärden av antalet dagar med begränsad aktivitet och dagar med sängläge på grund av ryggsmärta med 17,9 dagar respektive 11,3 dagar jämfört med placebo och minskade signifikant medelvärden av antalet dagar med begränsad aktivitet och dagar med sängläge på grund av frakturer med 2,9 dagar respektive 0,5 dagar jämfört med placebo (alla p <0,01).

Klinisk effekt vid behandling av osteoporos hos patienter med ökad risk för frakturer efter att nyligen drabbats av höftfraktur (RFT)

Incidensen av kliniska frakturer, inklusive vertebrala-, icke-vertebrala - och höftfrakturer, bedömdes hos 2 127 män och kvinnor i åldern 50-95 år (medelålder 74,5 år) som nyligen (inom 90 dagar) fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, vilka följdes upp i medeltal under 2 år med studiebehandling (Aclasta). Ungefär 42 % av patienterna hade en BMD i lårbenshalsen med en T-score under -2,5 och cirka 45 % av patienterna hade en T-score högre än -2,5. Aclasta administrerades en gång per år, tills dess att åtminstone 211 patienter i studiepopulationen hade bekräftade kliniska frakturer. Vitamin D nivåerna mättes inte rutinmässigt, men en laddningsdos av vitamin D (50 000 till 125 000 IE peroralt eller via intramuskulär administrering) gavs till majoriteten av patienter 2 veckor före infusion. Alla deltagare erhöll dagligen 1 000 mg till 1 500 mg av elementärt kalcium plus 800 till 1 200 IE av vitamin D tillägg. Nittiofem procent av patienterna fick sin infusion två eller flera veckor efter att deras höftfraktur åtgärdats och mediantiden för infusion var cirka sex veckor efter att höftfrakturen åtgärdats. Den primära effektvariabeln var incidensen av kliniska frakturer under studieperioden.

Effekt på alla kliniska frakturer

Incidenserna för viktiga kliniska frakturvariabler presenteras i tabell 4.

Tabell 4 Jämförelse av incidensen för viktiga kliniska frakturvariabler mellan behandlingar

Resultat	Aclasta (N=1 065) händelser (%)	Placebo (N=1 062) händelser (%)	Abolut minskning av frakturhändelser % (CI)	Relativ risk minskning av frakturincidens % (CI)
Övriga kliniska frakturer	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliniska vertebrala frakturer	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Icke-vertebrala frakturer	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-värde < 0,05, **p-värde < 0,01, (1) exklusive finger, tå och ansiktsfrakturer (2) Inklusive kliniska bröst- och kliniska ländkotsfrakturer				

Studien var inte designad att upptäcka signifikanta skillnader i höftfrakturer, men en trend sågs för minskning av nya höftfrakturer.

Den totala mortaliteten var 10 % (101 patienter) i den Aclastabehandlade gruppen jämfört med 13 % (141 patienter) i placebogruppen. Detta motsvarar en minskning av risken med 28 % för den totala mortaliteten ($p=0,01$).

Incidensen av fördröjd höftfrakturläkning var jämförbar mellan Aclasta (34 [3,2 %]) och placebo (29 [2,7 %]).

Effekt på benmineraltätheten (BMD)

I HORIZON-RFT studien ökade behandlingen med Aclasta BMD i totala höften och i lårbenshalsen i förhållande till behandlingen med placebo vid alla tidpunkter. Behandlingen med Aclasta resulterade i en ökning av BMD med 5,4 % i den totala höften och med 4,3 % i lårbenshalsen under 24 månader jämfört med placebo.

Kliniska effekter hos män

I HORIZON-RFT-studien randomiserades 508 män till studien och vid 24 månader uppmättes BMD i 185 patienter. Vid 24 månader observerades en liknande signifikant ökning av BMD med 3,6 % i total höft hos Aclasta behandlade patienter jämförbart med effekterna som observerats hos postmenopausala kvinnor i HORIZON-PFT-studien. Studien var inte designad för att ha statistisk power att visa en minskning av kliniska frakturer hos män; incidensen av kliniska frakturer var 7,5 % hos män behandlade med Aclasta jämfört med 8,7 % för placebo.

I en annan studie med män (studie CZOL446M2308) var en årlig infusion av Aclasta inte underlägsen veckovis alendronatbehandling när det gäller ändringen i procent av BMD i ländryggen vid månad 24 i förhållande till startvärdet.

Klinisk effekt vid osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

Effekten och säkerheten av Aclasta vid behandling och prevention av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider undersöktes i en randomiserad, dubbel-blind, stratifierad, aktivt-kontrollerad multicenterstudie med 833 män och kvinnor i åldern 18-85 år (medelålder för män 56,4 år, för kvinnor 53,5 år) behandlade med > 7,5 mg/dag oralt prednison (eller motsvarande). Patienterna stratifierades med hänsyn till durationen av kortikosteroidanvändning före randomisering (≤ 3 månader jämfört med > 3 månader). Studien pågick under ett år. Patienterna randomiserades antingen till Aclasta 5 mg engångsinfusion eller till risedronat 5 mg dagligen peroralt under ett år. Alla deltagare behandlades med 1 000 mg elementärt kalcium samt 400 till 1000 IE vitamin D tillägg per dag. Effekt ansågs föreligga om non-inferiority jämfört med risedronat visades sekvensiellt avseende förändringen i procent av BMD i ländryggen vid 12 månader i förhållande till ursprungsvärdena i subgrupperna för behandling respektive prevention. Majoriteten av patienterna fortsatte med kortikosteroider under det år studien pågick.

Effekt på benmineraltätheten (BMD)

Ökningen av BMD var signifikant högre i den Aclastabehandlade gruppen i ländryggen och lårbenshalsen vid 12 månader jämfört med risedronat (alla $p < 0,03$). I subpopulationen av patienter som erhöll kortikosteroider längre än 3 månader före randomiseringen, ökade Aclasta BMD i ländryggen med 4,06 % jämfört med 2,71 % för risedronat (skillnad i medelvärde: 1,36 %; $p < 0,001$). I den subpopulation av patienter som erhöll kortikosteroider i upp till 3 månader före randomiseringen ökade Aclasta BMD i ländryggen med 2,6 % jämfört med 0,64 % för risedronat (skillnad i medelvärde: 1,96 %; $p < 0,001$). Studien hade inte statistisk styrka för att påvisa en minskning av kliniska frakturer jämfört med risedronat. Incidensen av frakturer var 8 för Aclastabehandlade patienter jämfört med 7 för risedronatbehandlade patienter ($p=0,8055$).

Klinisk effekt vid behandling av Pagets sjukdom

Aclasta har studerats på manliga och kvinnliga patienter över 30 år med i första hand mild till måttlig Pagets bensjukdom (alkalisk fosfatasnivå i serum 2,6–3,0 gånger (median) övre gränsen för det åldersspecifika, normala referensintervallet, vid studiestart) bekräftad med röntgen.

Effekten av en infusion med 5 mg zoledronsyra jämfört med dagliga doser av 30 mg risedronat administrerat i 2 månader visades i två studier på 6 månader. Efter 6 månader visade Aclasta 96 % (169/176) terapeutiskt svar och 89 % (156/176) och alkaliska fosfater i serum (SAP) normalisering jämfört med 74 % (127/171) och 58 % (99/171) för risedronat (alla $p < 0,001$).

I poolade resultat, observerades för Aclasta och risedronat vid 6 månader liknande minskning av svårighetsgrad av smärta och smärtpåverkan i förhållande till utgångsläget.

Patienter som bedömdes ha svarat kliniskt vid slutet av huvudstudien på 6 månader fick ingå i en förlängd uppföljningsperiod. Av 153 patienter behandlade med Aclasta och 115 patienter med risedronat som deltog i den förlängda observationsstudien, efter en uppföljningsperiod på 3,8 år (medel) från dostillfället, var andelen patienter som avslutade den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepad behandling (klinisk bedömning) högre hos risedronatbehandlade patienter (48 patienter, eller 41,7 %) jämfört med patienter behandlade med zoledronsyra (11 patienter, eller 7,2 %). Den genomsnittliga tiden från första behandlingsdosen tills att patienten avbröt den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepad behandling av Pagets sjukdom var längre hos zoledronbehandlade patienter (7,7 år) jämfört med patienter behandlade med risedronat (5,1 år).

Sex patienter som uppnådde terapeutiskt svar 6 månader efter behandling med Aclasta och som senare drabbades av återfall under den förlängda uppföljningsperioden behandlades med Aclasta efter i genomsnitt 6,5 år från första till uppföljande behandling. Fem av de 6 patienterna hade SAP inom det normala intervallet vid månad 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Benhistologisk analys gjordes på 7 patienter med Pagets sjukdom 6 månader efter behandling med 5 mg zoledronsyra. Benbiopsin visade ben av normal kvalitet utan tecken på försämrade benuppbbyggnad eller mineraliseringsdefekter. Resultatet överensstämde med det som de biokemiska markörerna visade beträffande normalisering av benomsättningen.

Pediatrik population

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes hos pediatrika patienter i åldrarna 5 till 17 år som behandlades med glukokortikoider som hade minskad benmineraltätthet (BMD Z-score för ländryggen på 0,5 eller mindre) och en lågenergi/ fragilitetsfraktur. Patientpopulationen som randomiserades i denna studie (ITT-population) inkluderade patienter med flera undertyper av reumatiska tillstånd, inflammatorisk tarmsjukdom eller Duchenne muskeldystrofi. Studien var planerad att inkludera 92 patienter, dock randomiserades endast 34 patienter att få antingen en intravenös infusion två gånger per år av zoledronsyra 0,05 mg/kg (max 5 mg) eller placebo under ett år. Alla patienter var tvungna att ha bakgrundsbehandling av vitamin D och kalcium.

Zoledronsyrainfusion resulterade i en ökning av minsta kvadratmedelvärde av BMD Z-score för ländryggen på 0,41 i månad 12 i relation till utgångsvärdet jämfört med placebo (95% CI: 0.02, 0.81; 18 respektive 16 patienter). Ingen effekt på BMD Z-score för ländryggen var tydlig efter 6 månaders behandling. Vid månad 12 observerades en statistiskt signifikant reduktion ($p < 0,05$) i tre benomsättningssmarkörer (P1NP, BSAP, NTX) i zoledronsyragruppen jämfört med placebogruppen. Inga statistiskt signifikanta skillnader i totalt kropps benmineralinnehåll observerades mellan patienter som behandlades med zoledronsyra jämfört med placebo vid 6 eller 12 månader. Det finns inga tydliga bevis för att det finns en koppling mellan BMD-förändringar och frakturprevention hos barn med växande skelett.

Inga nya kotfrakturer observerades i zoledronsyragruppen jämfört med två nya frakturer i placebogruppen.

De vanligast rapporterade biverkningarna efter infusion av zoledronsyra var artralgi (28%), pyrexia (22%), kräkningar (22%), huvudvärk (22%), illamående (17%), myalgi (17%), smärta (17%), diarré (11%) och hypokalcemi (11%).

Fler patienter rapporterade allvarliga biverkningar i zoledronsyragruppen än i placebogruppen (5 [27,8%] patienter jämfört med 1 [6,3%] patient).

I den 12-månader öppna förlängningen av ovannämnda huvudstudie observerades inga nya kliniska frakturer. Emellertid hade två patienter, en i var och en av behandlingsgrupperna i huvudstudien (zoledronsyragrupp: 1/9, 11,1% och placebogrupp: 1/14, 7,1%) nya morfometriska ryggradsfrakturer. Det fanns inga nya fynd gällande säkerhet.

Långsiktiga säkerhetsdata i denna population kan inte fastställas från dessa studier.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Aclasta för alla grupper av den pediatrika populationen för Pagets sjukdom, osteoporos hos postmenopausala kvinnor med ökad risk för frakturer, osteoporos hos män med ökad risk för frakturer och förebyggande av kliniska frakturer efter höftfraktur hos män och kvinnor (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Engångs- och flergångsdoser, administrerade som 5- eller 15-minuters infusion av 2, 4, 8 eller 16 mg zoledronsyra, till 64 patienter, gav följande farmakokinetiska data, vilka konstaterades vara oberoende av dos.

Distribution

Efter påbörjad infusion med zoledronsyra ökar plasmakoncentrationen av aktiv substans snabbt och uppnår sitt maximala värde vid slutet av infusionsperioden. Därefter följer en snabb nedgång till < 10 % av maxvärdet efter 4 timmar och < 1 % av maxvärdet efter 24 timmar. En långvarig period följer med mycket låga koncentrationer, ej överstigande 0,1 % av maxvärdet.

Eliminering

Intravenöst administrerad zoledronsyra elimineras i en process bestående av tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med α - och β -halveringstider på 0,24 ($t_{1/2\alpha}$) respektive 1,87 timmar ($t_{1/2\beta}$), följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar ($t_{1/2\gamma}$). Det förekom ingen ackumulation av den aktiva substansen i plasma efter upprepade doser administrerade var tjugioåttonde dag. De tidiga dispositionsfaserna (α och β med längre $t_{1/2}$) representerar sannolikt snabbt upptag i benet och utsöndring via njurarna.

Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns 39 ± 16 % av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Detta upptag i ben är gemensamt för samtliga bisfosfonater och är förmodligen beroende på den strukturella likheten med pyrofosfat. Liksom för andra bisfosfonater är zoledronsyrans retentionstid i ben mycket lång. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Totalclearance är $5,04 \pm 2,5$ l/timme, oberoende av dos och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Variationen i zoledronsyrans plasmaclearance mellan och inom individer var 36 % respektive 34 %. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronsyrakoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts med zoledronsyra. Eftersom zoledronsyra inte metaboliseras hos människa och har visat sig ha liten eller ingen förmåga som direktverkande och/eller irreversibel metabolism-beroende hämmare av P450-enzym är det inte troligt att zoledronsyra minskar metabolisk clearance av substanser som metaboliseras via cytokrom P450-enzymssystemet. Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bindningen är oberoende av koncentrationen. Displacementinteraktioner av läkemedel med hög proteinbindning är

därför osannolik.

Speciella patientgrupper (se avsnitt 4.2)

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där renalt clearance motsvarar 75 ± 33 % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på 84 ± 29 ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. En liten ökning av $AUC_{(0-24hr)}$, cirka 30–40 %, observerades hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Läkemedlet ackumuleras ej vid upprepade doser oavsett njurfunktion. Härav dras slutsatsen att dosjustering av zoledronsyra hos patienter med lätt ($Cl_{cr} = 50\text{--}80$ ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion ner till ett kreatininclearance på 35 ml/min inte är nödvändig. Användning av Aclasta är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) på grund av ökad risk för njursvikt i denna grupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuttoxicitet

Den högsta icke-letala engångsdosen vid intravenös administrering var 10 mg/kg kroppsvikt hos mus och 0,6 mg/kg hos råtta. En enstaka dos på 1,0 mg/kg (sex gånger högre än rekommenderad terapeutisk exponering (AUC) hos människa), administrerades under 15 minuter till hund. Denna dos tolererades väl utan några renala effekter.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Den renala tolererbarheten av zoledronsyra fastställdes i intravenösa infusionsstudier på råtta, som erhöll 0,6 mg/kg som 15-minuters infusioner var tredje dag, sex gånger totalt (en kumulativ dos som motsvarar AUC-nivåer på cirka 6 gånger den humana terapeutiska exponeringen) och till hund, som gavs fem 15-minuters infusioner på 0,25 mg/kg administrerat med två till tre veckors intervall (en kumulativ dos som motsvarar 7 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa), vilka tolererades väl. I de intravenösa bolusstudierna avtog tolererbarheten med studieperiodens längd: 0,2 och 0,02 mg/kg dagligen tolererades väl i 4 veckor av råtta respektive hund men endast 0,01 mg/kg och 0,005 mg/kg av råtta respektive hund då det administrerats i 52 veckor.

Längre tids upprepad administrering vid kumulativ exponering som mer än väl överskred den beräknade, humana, maximala exponeringen gav toxikologiska effekter på andra organ, inkluderande magtarmkanal och lever samt vid det intravenösa administrationsstället. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd. Det vanligaste fyndet i studier med upprepad dosering var en ökning av primärt spongöst ben i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande aktivitet.

Reproduktionstoxicitet

Teratologistudier har utförts på två djurarter båda med subkutan administrering. Zoledronsyra var teratogent på råtta vid doser $\geq 0,2$ mg/kg vilket visade sig som missbildningar på yttre och inre organ samt skelettmissbildningar. Dystoci observerades vid den lägsta dosen (0,01 mg/kg kroppsvikt) som studerades på råtta. På kanin observerades ingen teratogenicitet eller embryo/fetotoxicitet, men däremot konstaterades maternell toxicitet vid dosen 0,1 mg/kg beroende på reducerad kalciumnivå i serum.

Mutagenicitet och karcinogen potential

Zoledronsyra var inte mutagent i de mutagenicitetstest som utfördes. Karcinogenicitetstest gav inga hållpunkter för någon karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumcitrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte komma i kontakt med lösningar som innehåller kalcium. Aclasta får inte blandas eller ges intravenöst med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 3 år.

Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C - 8°C.

Från mikrobiologisk synvinkel bör lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C - 8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml lösning i genomskinlig plastflaska (cykloolefinpolymer) försluten med en brombutylgummipropp överdragen med fluorpolymer och ett lock av aluminium/polypropen försedd med rivkapsyl.

Aclasta tillhandahålles i förpackningar, vilka består av en injektionsflaska eller multipelförpackningar som består av fem förpackningar, varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.
Endast klar lösning utan partiklar och missfärgning skall användas.

Om lösningen kylts, bör man låta den anta rumstemperatur före administrering. Förberedelse av infusionen skall ske under aseptiska förhållanden.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 april 2005
Datum för den senaste förnyelsen: 19 januari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som förskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EC och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavare av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall försäkra sig om att det utbildningsprogram som implementerats för de godkända indikationerna för behandling av osteoporos hos post-menopausala kvinnor och hos män med ökad risk för frakturer, inklusive de som nyligen fått en höftfraktur efter lågenergitrauma och behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med

kortikosteroider hos post-menopausala kvinnor och hos män med ökad risk för frakturer är uppdaterat. Följande dokument skall inkluderas i patientinformationspaketet:

- Bipacksedel
- Påminnelsekort för patient rörande osteonekros i käken

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG(MED "BLUE BOX") SOM ENHETSFÖRPACKNING****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aclasta 5 mg infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANSER

Varje flaska 100 ml innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska 100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C - 8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/308/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ FLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aclasta 5 mg infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANSER

1 flaska innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C - 8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/308/001

Enhetsförpackning

EU/1/05/308/002

Multipelförpackning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING**KARTONG SOM DELFÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Aclasta 5 mg infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANSER

Varje flaska 100 ml innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 flaska 100 ml
Delförpackning av en multipelförpackning. Ska inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NODVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2°C - 8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/308/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN AV EN MULTI-PACK FÖRPACKNING (INKLUSIVE "BLUE BOX")****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Aclasta 5 mg infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANSER

Varje flaska 100 ml innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

Multipelförpackning: 5 injektionsflaskor, varje injektionsflaska innehåller 100 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2 °C - 8°C.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/308/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Aclasta 5 mg infusionsvätska, lösning zoledronsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aclasta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Aclasta
3. Hur Aclasta används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aclasta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aclasta är och vad det används för

Aclasta innehåller den aktiva substansen zoledronsyra. Aclasta tillhör en grupp läkemedel som kallas bisfosfonater och används för att behandla osteoporos hos kvinnor efter klimakteriet och hos vuxna män med osteoporos eller osteoporos orsakat av behandling med kortikosteroider som används för att behandla inflammation samt Pagets sjukdom hos vuxna.

Osteoporos

Osteoporos är en sjukdom som består i förtunning och försvagning av benvävnaden och är vanligt hos kvinnor efter klimakteriet, men kan också förekomma hos män. I klimakteriet, slutar kvinnans äggstockar tillverka det kvinnliga hormonet östrogen, vilket medverkar till att hålla benvävnaden frisk. Efter klimakteriet sker en förlust av benvävnad, vilket innebär att skelettet försvagas och lättare bryts. Osteoporos kan också förekomma hos män och kvinnor på grund av långvarig användning av kortikosteroider, vilka kan påverka styrkan av skelettet. Många patienter med osteoporos har inga symptom, men de finns fortfarande risk för att skelettet bryts, på grund av att osteoporos har gjort skelettet svagare. Sänkta cirkulerande nivåer av könshormoner, huvudsakligen östrogen som omvandlats från androgener, spelar också en roll i den mer gradvisa skelettförlusten som observerats hos män. Hos både kvinnor och män förstärker Aclasta skelettet och därför är det mindre risk för att det bryts. Aclasta används även till patienter som nyligen brutit höften vid mindre olycka såsom fall och därför har en riks för efterföljande benbrott.

Pagets sjukdom

Normalt ersätts gammal benvävnad med ny. Denna process kallas remodellering. Vid Pagets sjukdom är denna remodellering för snabb och ny benvävnad bildas på ett oordnat sätt, vilket gör den svagare än normalt. Om sjukdomen inte behandlas kan benen deformeras och ge smärtor och eventuellt brytas. Aclasta verkar genom att återställa remodelleringsprocessen i benet till den normala, säkerställer bildandet av normal benvävnad och på det sättet återuppbyggs styrkan i benvävnaden.

2. Vad du behöver veta innan du får Aclasta

Följ noga alla instruktioner du har fått av din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Aclasta.

Aclasta ska inte användas:

- om du är allergisk mot zoledronsyra, andra bisfosfonater eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har hypokalcemi (kalciumhalten i blodet är för låg).
- om du har en allvarlig njursjukdom.
- om du är gravid.
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Aclasta:

- om du behandlas med något läkemedel innehållande zoledronsyra, vilket också är den aktiva substansen i Aclasta (zoledronsyra används hos vuxna patienter med vissa cancertyper för att förebygga benkomplikationer eller för att minska mängden kalcium).
- om du har eller har haft någon njursjukdom.
- om du inte kan ta dagligt kalciumtillägg.
- om du har opererat bort någon eller alla paratyroideakörtlar i halsen.
- om du har tagit bort delar av din tunntarm.

Efter marknadsgodkännandet har en bieffekt som kallas osteonekros i käken (ONJ) (benskador i käken) rapporterats hos patienter som behandlats med Aclasta (zoledronsyra) mot benskörhet. ONJ kan också uppstå efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förhindra ONJ att utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att utveckla osteonekros i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder du bör vidta.

Innan du tar emot Aclasta behandling, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om

- du har några problem med din mun eller tänder såsom dålig tandhälsa, tandköttproblem, eller en planerad tandutdragning;
- du inte får regelbunden tandvård eller har inte haft någon tandundersökning på lång tid;
- du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem);
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar);
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason);
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan du börjar behandlingen med Aclasta.

Medan du behandlas med Aclasta bör du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller. Om du bär tandproteser bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller skall genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandvård och berätta för din tandläkare att du behandlas med Aclasta. Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar, eftersom dessa kan vara tecken på osteonekros i käken.

Övervakning av njurfunktionen

Din läkare bör ta ett blodprov för att kolla din njurfunktion (kreatininnivåer) innan varje dos av Aclasta. Det är viktigt att du dricker minst 2 glas vätska (såsom vatten), några få timmar innan du får Aclasta, som anvisats av hälso- sjukvårdspersonal.

Barn och ungdomar

Aclasta rekommenderas inte till någon person under 18 år.

Andra läkemedel och Aclasta

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är viktigt att din läkare får veta alla läkemedel som du tar, speciellt ifall du tar något läkemedel som kan vara skadligt för njurarna (t.ex. aminoglykosider) eller diuretika ("vätskedrivande") vilka kan orsaka uttorkning.

Graviditet och amning

Aclasta skall inte ges till dig om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig yr när du behandlas med Aclasta, kör inte bil eller använd inte maskiner till dess att du känner dig bättre.

Aclasta innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml injektionsflaska med Aclasta, dvs. i huvudsak "natriumfritt".

3. Hur Aclasta används

Följ noga alla instruktioner du får av din läkare eller sjuksköterska. Rådfråga läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

Osteoporos

Den vanliga dosen är 5 mg som ges som en infusion i en ven vid ett tillfälle per år av din läkare eller sjuksköterska. Infusionen tar minst 15 minuter.

I fall att du nyligen brutit höften, rekommenderas att Aclasta ges två eller flera veckor efter din höftoperation.

Det är viktigt att ta tillägg av kalcium och vitamin D (t.ex. i tablettform) enligt de instruktioner som du får av din läkare.

Vid osteoporos, verkar Aclasta i ett år. Din läkare kommer tala om för dig när du ska återkomma för att få din nästa dos.

Pagets sjukdom

För behandling av Pagets sjukdom: Aclasta skall endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av Pagets sjukdom.

Den vanliga dosen är 5 mg, som ges som en första infusion i en ven av din läkare eller sköterska. Infusionen tar minst 15 minuter. Aclasta kan verka under längre period än ett år och din läkare kommer informera dig om du behöver behandlas igen.

Din läkare kan komma att rekommendera att du tar tillskott av kalcium och vitamin D (t.ex. tabletter) under åtminstone de första tio dagarna efter det du fått Aclasta. Det är viktigt att du följer detta råd noggrant så att nivån av kalcium i blodet inte blir för låg under perioden efter infusionen. Din läkare kommer att informera dig om symptomen som hör samman med hypokalcemi.

Aclasta med mat och dryck

Se till att du dricker tillräckligt mycket med vätska (åtminstone ett eller två glas) innan och efter behandling med Aclasta enligt din läkares instruktion. Detta hjälper till att förhindra uttorkning. Du kan äta normalt på den dag du behandlas med Aclasta. Detta är speciellt viktigt hos patienter som tar diuretika ("vätskedrivande") och hos äldre patienter (65 år eller äldre).

Om du har missat en dos av Aclasta

Kontakta din läkare eller sjukhuset så snart som möjligt för att boka en ny tid.

Om du slutar att använda Aclasta

Om du överväger att avbryta behandlingen med Aclasta, gå till ditt nästa avtalade besök och diskutera detta med din läkare. Din läkare ger dig råd och besluta hur länge du bör behandlas med Aclasta.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar i samband med den första infusionen är mycket vanliga (uppträder hos 30 % av patienterna), men är mindre vanliga vid följande infusioner. Flertalet av biverkningarna, såsom feber och frossa, muskel- och ledsmärta samt huvudvärk uppträder inom de tre första dagarna efter en dos av Aclasta. Symptomen är vanligen milda till måttliga och försvinner inom tre dagar. Din läkare kan rekommendera ett lätt smärtstillande medel som ibuprofen eller paracetamol för att minska biverkningarna. Sannolikheten för att uppleva dessa biverkningar minskar vid fortsatt behandling med Aclasta.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) har noterats hos patienter som behandlats med Aclasta för postmenopausal osteoporos. Det är för närvarande oklart om Aclasta orsakar den oregelbundna hjärtrytmen, men du bör rapportera till din läkare om du upplever sådana symptom efter att du behandlats med Aclasta.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Svullnad, rodnad, smärta och klåda i ögonen eller ljuskänslighet.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

Tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

Smärta i mun och/eller käke, svullnad eller sår som inte läker i munnen eller käken, varbildning, domning eller en känsla av tyngd i käken, eller tandlossning; detta kan vara tecken på benskada i käken (osteonekros). Berätta för din läkare och tandläkare omedelbart om du skulle uppleva sådana symptom då du behandlas med Aclasta eller efter avslutad behandling.

Njurstörning (t.ex. minskad urinproduktion) kan uppstå. Din läkare bör ta ett blodprov för att kolla din njurfunktion (kreatininnivåer) innan varje dos av Aclasta. Det är viktigt att du dricker minst 2 glas vätska (såsom vatten), några få timmar innan du får Aclasta, som anvisats av hälso- sjukvårdspersonal.

Om du upplever några av ovan biverkningar så bör du kontakta din läkare omedelbart.

Aclasta kan orsaka andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Feber

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Huvudvärk, yrsel, illamående, kräkningar, diarré, muskelsmärta, smärta i skelett och/eller leder, smärta i rygg, armar eller ben, influensaliknande symptom (t.ex. trötthet, frossa, led – och muskelsmärta), frossa, känsla av trötthet och ointresse, svaghet, smärta, sjukdomskänsla, svullnad

och/eller smärta vid infusionsstället.

Hos patienter med Pagets sjukdom, så har symptom på grund av lågt värde av kalcium i blodet, såsom muskelspasmer eller domningar eller en stickande känsla särskilt kring munnen rapporterats.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Influensa, övre luftvägsinfektioner, minskat antal röda blodkroppar, aptitförlust, sömnlöshet, sömnhet vilket kan innefatta minskad vakenhet och uppmärksamhet, nålstickskänsla eller domning, extrem trötthet, darrningar, tillfällig medvetandeförlust, ögoninfektion eller irritation eller inflammation med smärta och rodnad, svindel, ökning av blodtrycket, rodnad, hosta, andfåddhet, matsmältningsbesvär, magsmärta, förstoppning, muntorrhet, halsbränna, hudutslag, svettningar, klåda, röd hud, smärta i nacke, stelhet i muskler, skelett och/eller leder, ledsvullnad, muskelspasmer, axelsmärta, smärta i bröstmuskulatur och bröstorg, ledinflammation, muskelsvaghet, onormala laboratorieresultat vad gäller njurfunktionen, frekvent urintömning, svullnad i händer, anklar och fötter, törst, tandvärk, smakstörningar.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Ovanliga lårbensbrott särskilt hos patienter som långtidsbehandlas mot benskörhet kan förekomma i sällsynta fall. Kontakta din läkare om du upplever smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske eftersom detta kan vara ett tidigt tecken på ett eventuellt lårbensbrott. Låga fosfatnivåer i blodet.

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)

Allvarliga allergiska reaktioner inklusive yrsel och andningssvårigheter, svullnad framförallt i ansikte och hals, sänkt blodtryck, uttorkning sekundärt till akutfasreaktioner (symptom såsom feber, kräkningar och diarré vilka uppträtt efter dosering).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aclasta ska förvaras

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vet hur Aclasta skall förvaras på korrekt sätt.

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP.
- Den öppnade injektionsflaskan kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Efter öppnandet bör lösningen användas omedelbart för att undvika att bakterier får kontakt med lösningen. Om den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstiden och förvaringsvillkoren fram till användning. Normalt bör denna tid inte överskrida 24 timmar vid 2°C - 8°C. Låt den kylda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är zoledronsyra. Varje injektionsflaska med 100 ml innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).
En ml lösning innehåller 0,05 mg vattenfri zoledronsyra (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Aclasta är en klar och färglös lösning. Den tillhandahålls i en 100 ml plastflaska som en färdigberedd infusionslösning. Aclasta tillhandahålls i förpackningar, med en injektionsflaska eller

multipelförpackningar som består av fem förpackningar, med en injektionsflaska i varje. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Norge

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

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
Žitkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast:

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

INFORMATION TILL VÅRDPERSONAL

Följande uppgifter är endast avsedda för sjukvårdspersonal (se avsnitt 3):

Beredning och administrering av Aclasta

- Aclasta 5 mg infusionslösning är färdigberedd.

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning skall kasseras. Endast klar lösning utan partiklar och missfärgning skall användas. Aclasta får inte blandas eller ges intravenöst med något annat läkemedel och skall administreras via en separat ventilerad infusionskanal med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. Aclasta får inte komma i kontakt med lösningar som innehåller kalcium. Om lösningen kylts, bör man låta den anta rumstemperatur före administrering. Förberedelse av infusionen skall ske under aseptiska förhållanden. Infusionen skall genomföras enligt gängse medicinsk praxis.

Förvaring av Aclasta

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP.
- Den öppnade injektionsflaskan kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Efter öppnandet bör lösningen användas omedelbart för att undvika mikrobiologisk kontaminering.
- Om den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstiden och förvaringsvillkoren fram till användning och normalt bör denna tid inte överskrida 24 timmar vid 2°C - 8°C. Låt den kylda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.