

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

*Valmisteyhteenvetotekstillä on ihmislääkekomitean (CHMP) hyväksyntä 18. helmikuuta 2010;  
Euroopan komission lopullista päätöstä odotetaan.*

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aclasta 5 mg infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin pullo, jossa on 100 ml liuosta, sisältää 5 mg vedetöntä tsoledronihappoa (monohydraattina).

Jokainen ml liuksesta sisältää 0,05 mg vedetöntä tsoledronihappoa, joka vastaa 0,0533 mg tsoledronihappomonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito

- postmenopausaalisilla naisilla
- miehillä

joilla on suurentunut murtumien riski, mukaan lukien potilaat, joilla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma.

Pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoito

- miehillä
- postmenopausaalisilla naisilla

joilla on suurentunut murtumien riski.

Pagetin luutaudin hoito aikuisilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Postmenopausaalisen osteoporoosin, miesten osteoporoosin ja pitkäaikaiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa suositusannos on yksi 5 mg Aclasta-infuusio laskimoon kerran vuodessa.

Jos potilaalla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma, on suositeltavaa antaa Aclasta-infuusio vasta, kun lonkkamurtuman korjausleikkauksesta on kulunut vähintään kaksi viikkoa (ks. kohta 5.1).

Pagetin luutautia hoidettaessa Aclastaa saa määrätä vain Pagetin luutaudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Suositeltu annos on yksi 5 mg Aclasta-infuusio laskimoon.

Hoidon uusiminen Pagetin luutautia sairastavilla potilailla: Tarkkaa tietoa uusintahoidosta ei ole. Hoitovasteen saavuttaneilla potilailla Aclasta –kertahoitoa seuraa pitkä remissiovaihe. Uusintahoittoa Aclastalla voidaan kuitenkin harkita potilailla joilla tauti uusiutuu, perustuen seerumin alkaalisen

fosfataasin nousuun sekä potilailla, joiden seerumin alkalinen fosfataasi ei ole normalisoitunut tai niillä potilailla, joilla on oireita, hoitosuosituksia noudattaen (ks. kohta 5.1).

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen Aclastan antoa. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäillä tai diureettihoitoa saavilla potilailla.

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Aclasta-hoidon yhteydessä. Lisäksi erityisesti suositetaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan Aclastan annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma, on suositeltavaa antaa hänelle 50 000–125 000 KY:n kyllästysannos D-vitamiinia suun kautta tai lihakseen ennen ensimmäistä Aclasta-infuusiota.

Antamalla potilaalle parasetamolia tai ibuprofeenia pian Aclastan annon jälkeen voidaan vähentää hoidon jälkeisten oireiden ilmaantumista antoa seuraavien kolmen päivän aikana.

### **Munuaisten vajaatoiminta**

**Aclastaa ei tulisi käyttää potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min (ks. kohta 4.4).**

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 35$  ml/min.

### **Maksan vajaatoiminta**

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

### **Vanhukset ( $\geq 65$ -vuotiaat)**

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

### **Pediatriset potilaat**

Aclastan turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa.

### **Antotapa**

Laskimoon.

Aclasta (5 mg 100 ml:ssa käyttövalmista infuusionestettä) annetaan kerta-annoksena ja tasaisella nopeudella laskimoon käyttäen infuusiolaitetta, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Tietoa Aclasta-infuusiosta, ks. kohta 6.6.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle muille bisfosfonaateille tai apuaineille.
- Potilaan hypokalsemia (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

**Heikentynyttä munuaisten toimintaa on todettu Aclasta-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8), erityisesti niillä potilailla, joilla on esiintynyt munuaisen toimintahäiriöitä tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkeaineiden tai diureettien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5), tai joilla on esiintynyt kuivumista Aclasta-hoidon jälkeen. Dialyysia vaativaa tai kuolemaan johtanutta munuaisten vajaatoimintaa on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautia tai muiden yllämainittujen riskien yhteydessä.**

**Seuraavat varotoimenpiteet tulee ottaa huomioon munuaishaittojen riskin vähentämiseksi:**

- **Kreatiniinipuhdistuma tulee mitata ennen jokaista Aclasta-annosta.**
- **Aclastaa ei tule antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 35 ml/min (ks. kohta 5.2).**
- **Ohimenevä seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.**
- **Seerumin kreatiniinipitoisuuden seuranta tulisi harkita korkean riskin potilailla.**
- **Aclastaa tulee käyttää varoen samanaikaisesti muiden munuaistoimintaan mahdollisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).**
- **Potilaiden, erityisesti vanhuspotilaiden ja niiden, jotka saavat diureetteja, tulee olla asianmukaisesti nesteytettyjä ennen Aclasta-hoidon aloittamista.**
- **Aclasta kerta-annoksen ei tule ylittää 5 mg:a ja infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia (ks. kohta 4.2).**

Hypokalsemia on hoidettava riittävällä kalsiumin ja D-vitamiinin saannilla ennen Aclasta-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Muut mineraalimetabolian häiriöt on myös hoidettava tehokkaasti (esim. heikentynyt lisäkilpirauhastoiminta, häiriöt kalsiumin imeytymisessä suolistosta). Lääkäreiden tulee harkita näiden potilaiden kliinistä seuranta.

Kiihtynyt luun aineenvaihdunta on Pagetin luutaudille ominainen piirre. Koska tsoledronihappo vaikuttaa nopeasti luun aineenvaihduntaan, potilaalle saattaa kehittyä lyhytaikainen, joskus oireellinen hypokalsemia, joka on yleensä suurimmillaan ensimmäisen 10 päivän ajan Aclasta-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8).

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Aclasta hoidon yhteydessä. Lisäksi erityisesti suositetaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan Aclastan annon jälkeen (ks. kohta 4.2). Potilaiden tulee olla tietoisia hypokalsemian oireista ja heitä tulee riittävästi kliinisesti seurata riskijakson aikana. Seerumin kalsiumpitoisuuden mittausta suositellaan Pagetin luutautia sairastavilla potilailla ennen Aclasta-infuusion antamista.

Bisfosfonaatteja (myös Aclastaa) saavilla potilailla on toisinaan ilmoitettu vaikeaa ja joskus invalidisoivaa luu-, nivel- ja/tai lihaskipua (ks. kohta 4.8).

Aclasta sisältää samaa vaikuttavaa ainetta (tsoledronihappo) kuin syöpälääkkeenä käytettävä Zometa, joten Zometa-hoitoa saavalle potilaalle ei saa antaa Aclastaa.

#### *Leuan osteonekroosi (ONJ)*

Leuan osteonekroosia on raportoitu pääasiassa syöpäpotilailla, jotka saavat hoitoja mukaan lukien bisfosfonaatteja kuten tsoledronihappoa. Monet näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Pääosa raportoituista tapauksista liittyi hampaiden käsittelyyn kuten hampaan poistoon. Monilla oli myös merkkejä paikallisesta infektiosta mukaan luettuna osteomyeliitti. Ennen kuin bisfosfonaattihoito aloitetaan potilailla, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapia-, kortikosteroidihoito, huono suuhygienia), hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla tulee harkita. Jos mahdollista, näiden potilaiden tulee välttää hoidon aikana invasiivisia hammaskäsittelyjä. Bisfosfonaattihoiton aikana kehittyvä leuan osteonekroosi voi pahentua, jos potilaalle tehdään, hammaskirurginen toimenpide. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoiton keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä. Hoitavan lääkärin kliinisen päätöksen tulee ohjata jokaisen potilaan hoidon suunnittelua. Tämän tulee perustua yksilölliseen hyötyjen ja riskien arvioon.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole tehty. Tsoledronihappo ei metaboloidu systeemisesti eikä se vaikuta ihmisen sytokromi P450 –entsyymeihin *in vitro* (ks. kohta 5.2). Koska

tsoledronihappo sitoutuu vain vähäisessä määrin plasman proteiineihin (noin 43-55 %), runsaasti proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Tsoledronihappo eliminoituu erittymällä munuaisten kautta. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Aclastaa yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat vaikuttaa merkittävästi munuaisten toimintaan (esim. aminoglykosidit tai diureetit, jotka saattavat aiheuttaa dehydraatiota) (ks kohta 4.4).

**Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeeminen altistus ensisijaisesti munuaisten kautta erittyville samanaikaisesti käytetyille lääkeaineille saattaa lisääntyä.**

#### **4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet tsoledronihapolla osoittavat reproduktiivista toksisuutta mukaan lukien epämuodostumat (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

##### Imetys

Tsoledronihapon erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Aclastalle on olemassa kontraindikaatio (ks. kohta 4.3) raskauden ja imetyksen aikana.

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Aclastaa ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille.

##### Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollista haitallista vaikutusta vanhempien ja F1 -sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tämä johti liioiteltuun farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsotaan liittyvän valmisteen aiheuttamaan, luuston kalsiumin vaihtuvuuden estosta johtuvaan tiineen rotan hypokalsemiaan, joka on bisfosfonaattien luokkavaikutus, sekä dystokiaan että ennenaikaiseen tutkimuksen lopetukseen. Niinpä näiden tulosten perusteella ei voida määrittää Aclastan todellista vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisissä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, vaikkakaan tutkimuksia Aclastan vaikutuksesta niihin ei ole tehty.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka saivat haittavaikutuksia, oli 44,7 % ensimmäisen, 16,7 % toisen ja 10,2 % kolmannen infuusion jälkeen. Yksittäisten haittavaikutuksien ilmaantuvuudet ensimmäisen Aclasta-annoksen yhteydessä olivat: kuume (17,1 %), lihaskipu (7,8 %), flunssankaltaiset oireet (6,7 %), nivelkipu (4,8 %) ja päänsärky (5,1 %). Näiden haittojen ilmaantuvuus väheni tuntuvasti seuraavien vuosittaisten Aclasta-annosten yhteydessä. Haitat ilmaantuivat useimmiten Aclastan antoa seuraavien kolmen vuorokauden kuluessa. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita ja ne hävisivät kolmen vuorokauden kuluessa ilmaantumisestaan. Pienemmässä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia ehkäisevää estohoitoa alla kuvattavalla tavalla, hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin (19,5 %:lla ensimmäisen infuusion, 10,4 %:lla toisen infuusion ja 10,7 %:lla kolmannen infuusion jälkeen).

Antamalla potilaalle tarvittaessa parasetamolia tai ibuprofeenia pian Aclastan annon jälkeen voidaan vähentää hoidon jälkeisten haittavaikutuksien ilmaantumista antoa seuraavien kolmen päivän aikana (ks. kohta 4.2).

HORIZON-nimisessä pivotaalisessa murtumatutkimuksessa [Pivotal Fracture Trial; PFT] (ks. kohta 5.1) eteisvärinän kokonaisesiintyvyys oli Aclastaa saaneilla potilailla 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavia eteisvärinähaittatapahtumia esiintyi useammin Aclasta-potilailla (1,3 %) (51/3 862) kuin lumelääkepotilailla (0,6 %) (22/3 852). Eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen taustalla olevaa mekanismia ei tunneta. Osteoporoositutkimuksissa (PFT, HORIZON – Murtumien uusiutumistutkimus [Recurrent Fracture Trial; RFT]) eteisvärinän yhteenlaskettu kokonaisesiintyvyys oli samaa luokkaa Aclasta-ryhmässä (2,6 %) ja lumelääkeryhmässä (2,1 %). Vakavien eteisvärinähaittatapahtumien yhteenlasketut esiintyvyydet olivat 1,3 % Aclasta-ryhmässä ja 0,8 % lumelääkeryhmässä.

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1**

<b>Infektiot</b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Influenssa, nenänielun tulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Anemia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	<i>Tuntematon**</i>	Yliherkkyysoireet, mm. harvinaisissa tapauksissa bronkokonstriktio, nokkosihottuma ja angioödeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Hypokalsemia* Anorexia, ruokahalun heikentyminen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus
<b>Hermosto</b>	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Päänsärky, heitehuimaus Letargia, parestesioiden esiintyminen, vapina, pyörtyminen, makuhäiriö
<b>Silmät</b>	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i> <i>Harvinaiset</i> <i>Tuntematon**</i>	Silmän verekkyyden esiintyminen Sidekalvotulehdus, silmäkipu Uveiitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikkäisyys Skleriitti ja orbitaalinen tulehdus
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Kiertohuimaus
<b>Sydän</b>	<i>Yleinen</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Eteisvärinä Sydämentykytys
<b>Verisuonisto</b>	<i>Melko harvinaiset</i> <i>Tuntematon**</i>	Hypertensio, punastuminen Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Yskä, hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, refluksiesofagiitti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatulehdus <sup>#</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<i>Yleiset</i>	Lihaskipu, nivelkipu, luukipu, selkäkipu, raajakipu

	<i>Melko harvinaiset</i>	Niskakipu, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristukset, olkapääkipu, tuki- ja liikuntaelimestön rintakipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus, lihasheikkous
	<i>Tuntematon**</i>	Leuan osteonekroosi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
<b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Veren kreatiniiniarvojen kohoaminen, tiheä virtsaisuus (pollakisuria), proteinuria
	<i>Tuntematon**</i>	<b>Munuaisten toiminnan heikkeneminen. Dialyysiiä vaativaa tai kuolemaan johtaneita munuaisten toimintahäiriöitä on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautia tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkkeiden tai diureettien samanaikainen käyttö, tai joilla on esiintynyt kuivumista infuusion annon jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)</b>
<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>	<i>Hyvin yleiset</i>	Kuume
	<i>Yleiset</i>	Flunssankaltaiset oireet, vilunväreet, väsymys, heikotus, kipu, huonovointisuus, infuusiokohdan reaktio
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ääreisosien turvotus, jano, akuutin vaiheen reaktio, ei-sydänperäinen rintakipu
	<i>Tuntematon**</i>	Kuivuminen liittyen annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin
<b><i>Tutkimukset</i></b>	<i>Yleiset</i>	C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen
	<i>Melko harvinaiset</i>	Alentunut kalsiumpitoisuus

# Havaittu potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti glukokortikosteroideja.

\* Yleinen vain Pagetin luutaudissa.

\*\* Perustuu markkinoilletulon jälkeisiin raportteihin. Saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin.

#### Luokkavaikutukset:

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tsoledronihapon käyttöön on liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, joka on ilmentynyt munuaistoiminnan heikentymisenä (esim. seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen) ja harvinaisissa tapauksissa akuuttina munuaisten vajaatoimintana. Munuaisten vajaatoimintaa on todettu tsoledronihapon annon jälkeen, erityisesti potilailla, joilla jo ennestään on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla oli ylimääräisiä riskitekijöitä (esim. korkea ikä, kemoterapiaa saavat syöpäpotilaat, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, diureettien samanaikainen käyttö, vaikea-asteinen dehydraatio) ja joista valtaosa sai 4 mg annoksen 3–4 viikon välein, mutta sitä on todettu myös yhden antokerran jälkeen.

Kreatiniinipuhdistuman muutokset (arvot mitattiin kerran vuodessa ennen lääkkeenantoa) ja munuaisten toimintahäiriöiden ja vajaatoiminnan esiintyvyydet Aclasta-ryhmässä ja lumeryhmässä olivat vertailukelpoisia kolmen vuoden tutkimusjakson ajan kliinisissä osteoporoositutkimuksissa.

1,8 %:lla Aclasta-hoitoa saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ilmeni 10 vuorokauden sisällä ohimenevää seerumin kreatiniiniarvojen nousua.

### *Hypokalsemia*

Kliinisissä osteoporoositutkimuksissa noin 0,2 %:lla potilaista havaittiin Aclastan annon jälkeen huomattavaa seerumin kalsiumarvon laskua (alle 1,87 mmol/l). Hypokalsemian ei kuitenkaan todettu aiheuttaneen oireita yhdellekään potilaalle.

Pagetin luutautia koskeneissa tutkimuksissa oireista hypokalsemiaa todettiin noin 1 %:lla potilaista. Kaikki potilaat toipuivat.

Ohimenevä oireeton laboratoriolöydökseen perustuva kalsiumpitoisuuksien lasku alle viitearvon (< 2,1 mmol/l) ilmeni 2,3 %:lla Aclastalla hoidetuista potilaista eräessä laajassa kliinisessä tutkimuksessa verrattuna Pagetin luutauti –tutkimusten 21 %:in. Seuraavien infuusioiden yhteydessä hypokalsemian esiintyvyys oli paljon pienempi.

Kaikki postmenopausaaliseen osteoporoositutkimukseen, lonkkamurtuman jälkeisten kliinisten murtumien ehkäisy tutkimukseen ja Pagetin luutautitutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat asianmukaista D-vitamiinilisää ja kalsiumlisää (ks. myös kohta 4.2). Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin kliinisten murtumien ehkäisyä äskettäisen lonkkamurtuman jälkeen, ei mitattu rutiininomaisesti D-vitamiiniarvoja. Valtaosa potilaista sai kuitenkin kyllästysannoksen D-vitamiinia ennen Aclastan antoa (ks. kohta 4.2).

### *Paikallisreaktiot*

Eräessä laajassa kliinisessä tutkimuksessa tsoledronihapon annon jälkeen ilmoitettiin paikallisia infuusiokohdan reaktioita kuten punoitusta, turvotusta ja/tai kipua (0,7 %:lla potilaista).

### *Leuan osteonekroosi*

Osteonekroositapauksia (ensisijaisesti leuan) on raportoitu melko harvoin. Nämä ovat olleet enimmäkseen bisfosfonaattihoitoa kuten tsoledronihappoa saavilla syöpäpotilailla. Monella näistä potilaista oli merkkejä paikallisesta infektiosta mukaan lukien osteomyeliitti. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammasleikkauksen jälkeen. Leuan osteonekroosille on useita hyvin dokumentoituja riskitekijöitä mukaan lukien syöpädiagnoosi, liitännäishoidot (esim. kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit) ja sairautteen liittyvät muut tilat (esim. anemia, koagulopatiat, infektiot, aiempi hammas sairaus). Vaikka syy-yhteyttä ei ole selvitetty, hammasleikkauksia on parantumisen mahdollisen viivästymisen takia syytä välttää (ks. kohta 4.4). Eräessä laajassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 7736 potilasta, todettiin leuan osteonekroosia yhdellä Aclasta-hoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla. Molemmat potilaat paranivat.

## **4.9 Yliannostus**

Akuutista yliannostuksesta on rajallista kliinistä kokemusta. Suositeltua suuremman annoksen saaneita potilaita tulee tarkkailla huolellisesti. Yliannostuksen aiheuttama kliinisesti merkittävä hypokalsemia voidaan hoitaa suun kautta annettavalla kalsiumilla ja/tai laskimon sisäisellä kalsiumglukonaatti-infuusiolla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

### Vaikutusmekanismi



Typpeä sisältäviin bisfosfonaatteihin kuuluva tsoledronihappo vaikuttaa ensisijaisesti luuhun. Se estää osteoklastien välittämää luun hajoamista.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Bisfosfonaattien selektiivinen luuvaikutus perustuu niiden voimakkaaseen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun.

Tsoledronihapon pääasiallinen molekyylikohde osteoklastissa on farnesyylipyrofosfaattisyntetaasi. Tsoledronihapon pitkä vaikutusaika johtuu siitä, että se sitoutuu suurella affiniteetilla farnesyylipyrofosfaattisyntetaasin (FPP) aktiiviseen kohtaan ja voimakkaasti luun mineraaleihin.

Aclasta-hoito hidasti nopeasti luun kohonnutta postmenopausaalista metaboliaa; luun resorption merkkiaineiden nadiiri todettiin 7 vuorokauden kohdalla ja luunmuodostuksen merkkiaineiden nadiiri 12 viikon kohdalla. Tämän jälkeen merkkiaineiden pitoisuudet tasaantuivat menopaussia edeltäneisiin arvoihin. Kerran vuodessa toistettu lääkkeenanto ei johtanut luun metabolian merkkiaineiden progressiiviseen vähenemiseen.

#### Kliininen teho postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa (PFT)

5 mg annoksina kerran vuodessa kolmen perättäisen vuoden ajan annetun Aclastan teho ja turvallisuus on osoitettu postmenopausaalisilla naisilla (7 736 naista, ikä 65-89 vuotta), joilla oli jokin seuraavista: reisiluun kaulan mineraalitiheyden (BMD) T-arvo (score)  $\leq -1,5$  ja vähintään kaksi lievää tai yksi keskivaikea nikamamurtuma; tai reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-arvo  $\leq -2,5$  eikä näyttöä aiemmista nikamamurtumista. 85 % potilaista ei ollut aiemmin saanut bisfosfonaatteja. Naisille, joilta arvioitiin myös nikamamurtumien esiintyvyys, ei annosteltu samanaikaisesti mitään muuta osteoporoosihoidoa. Muut osteoporoosihoidot sallittiin kuitenkin naisille, joilta arvioitiin vain lonkkamurtumien ja kaikkien kliinisten murtumien esiintyvyys. Muita samanaikaisia osteoporoosihoidoja olivat kalsitoniini, raloksifeeni, tamoksifeeni, hormonikorvaushoito ja tiboloni, mutta eivät muut bisfosfonaatit. Kaikki naiset saivat päivittäin 1 000-1 500 mg kalsiumlisän ja 400-1 200 KY D-vitamiinilisän.

#### *Vaikutus morfometriin nikamamurtumiin*

Aclasta vähensi merkitsevästi nikamamurtumien esiintyvyyttä kolmen vuoden hoitojakson aikana, ja vaikutus oli havaittavissa jo vuoden kuluttua (ks. Taulukko 2).

**Taulukko 2 Yhteenveto Aclastan vaikutuksesta nikamamurtumiin 12, 24 ja 36 kk kohdalla**

Tulos	Aclasta (%)	Lumelääke (%)	Murtumien esiintyvyyden absoluuttinen väheneminen, % (luottamusväli)	Murtumien esiintyvyyden suhteellinen väheneminen, % (luottamusväli)
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-1 vuotta)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-2 vuotta)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-3 vuotta)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p < 0,0001				

Nikamamurtumien riski oli 60 % pienempi Aclasta-hoitoa saaneiden, 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmään (p<0,0001).

#### *Vaikutus lonkkamurtumiin*

Aclastalla osoitettiin jatkuva teho kolmen vuoden ajan, mikä johti lonkkamurtumariskin pienenemiseen 41 %:lla (95 % luottamusväli 17-58 %). Lonkkamurtumaprosentti oli Aclasta-hoitoa saaneilla potilailla 1,44 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 2,49 %. Riskin pieneneminen oli 51 % niillä potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin bisfosfonaatteja, ja 42 % niillä potilailla, jotka saivat käyttää samanaikaisesti muita osteoporoosihoitoja.

#### *Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin*

Kaikki kliiniset murtumat vahvistettiin röntgenkuvauksilla ja/tai muun kliinisen näytön perusteella. Yhteenvedo tuloksista on esitetty Taulukossa 3.

**Taulukko 3 Hoitoverailu tärkeimpien kliinisiä murtumia kuvaavien muuttujien esiintyvyydestä 3 vuoden aikana**

Tulos	Aclasta (N = 3 875) tapahtumat (%)	Lumelääke (N = 3 861) tapahtumat (%)	Murtumien absoluuttinen vähennys, % (luottamusväli)	Murtumariskin suhteellinen vähennys, % (luottamusväli)
Mikä tahansa kliininen murtuma (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliininen nikamamurtuma (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Muu kuin nikamamurtuma (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

\*p-arvo < 0,001; \*\*p-arvo < 0,0001  
 (1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta  
 (2) Myös rintarangan ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat

#### *Vaikutus luun mineraalitiheyteen (BMD)*

Aclasta lisäsi lannerangan, lonkan ja varttinaluun distaalisen osan mineraalitiheyttä merkittävästi lumelääkettä paremmin kautta linjan (6, 12, 24 ja 36 kk kohdalla). Kolmen vuoden aikana Aclasta-hoito lisäsi lannerangan mineraalitiheyttä 6,9 %, lonkkaluiden mineraalitiheyttä 6,7 %, reisiluun kaulan mineraalitiheyttä 5,1 % ja varttinaluun distaalisen osan mineraalitiheyttä 3,2 % lumelääkkeeseen verrattuna.

#### *Luun histologia*

152 postmenopausaalista ja Aclasta-hoitoa (N = 82) tai lumelääkettä (N = 70) saaneelta osteoporoosipotilaalta otettiin luubiopsia suoliluun harjasta, kun kolmannesta lääkannoksesta oli kulunut vuosi. Histomorfometrinen analyysi paljasti, että luun aineenvaihdunta oli hidastunut 63 %. Aclasta-hoitoa saaneilla potilailla ei todettu lainkaan osteomalasiaa, luuydinfibroosia eikä hauraan luukudoksen ("woven bone") muodostusta. Aclasta-hoitoa saaneilta potilailta otettiin yhteensä 82 koepalaa, ja kaikissa paitsi yhdessä näkyi tetrasyklimerkintä. Mikrotietokonetomografia (μCT) paljasti, että Aclasta-hoitoa saaneiden potilaiden trabekulaarisen luun tilavuusosuus oli lisääntynyt ja sen rakenne oli säilynyt verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

#### *Luun aineenvaihdunnan merkkiaineet*

Tutkimuksen aikana 517-1 246 potilaan alaryhmiltä määritettiin säännöllisesti luuspesifinen alkalinen fosfaatti (BSAP), seerumin tyypin 1 kollageenin N-terminaalinen propeptidi (PINP) ja seerumin beeta-C-telopeptidit (b-CTX). Kerran vuodessa annettava 5 mg Aclasta-annos oli pienentänyt BSAP-arvoa lähtöarvosta merkittävästi 30 % 12 kk kohdalla, ja 36 kk kohdalla BSAP oli edelleen 28 % alle lähtöarvon. PINP-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkittävästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 52 % alle lähtöarvon. b-CTX-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkittävästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 55 % alle lähtöarvon. Tutkimuksen aikana luun aineenvaihdunnan merkkiaineet olivat jokaisen vuoden lopussa menopaussia edeltäneissä arvoissa. Toistuva annostelu ei aiheuttanut lisäpudotusta aineenvaihdunnan merkkiaineisiin.

### *Vaikutus pituuteen*

Kolme vuotta kestäneessä osteoporoositutkimuksessa potilaiden pituus (seistessä) tarkistettiin stadiometrillä kerran vuodessa, Aclasta-ryhmän potilaiden pituus lyheni keskimäärin 2,5 mm vähemmän kuin lumeryhmän potilaiden (95 % luottamusväli: 1,6-3,5 mm) [p < 0,0001].

### *Toimintarajoitusten esiintymisaika*

Lumelääkkeeseen verrattuna Aclasta vähensi merkitsevästi päiviä, jolloin potilailla esiintyi selkävaurioita johtuvia toiminnanrajoituksia (17,9 päivällä) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa selkävaurion takia (11,3 päivällä). Lumelääkkeeseen verrattuna Aclasta vähensi merkitsevästi myös päiviä, jolloin potilailla esiintyi luunmurtumista johtuvia toiminnanrajoituksia (vähennettiin 2,9 vrk) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa luunmurtumien takia (vähennettiin 0,5 vrk) (kaikki p < 0,01).

### Kliininen teho osteoporoosin hoidossa potilailla, joilla oli suurentunut murtumien riski äskettäisen lonkkamurtuman jälkeen (RFT)

Kliinisten murtumien (mm. nikamamurtumien, muiden kuin nikamamurtumien ja lonkkamurtumien) esiintyvyyttä arvioitiin 2 127:llä 50–95-vuotiaalla miehellä ja naisella (ikäkeskiarvo 74,5 v), joilla oli ollut hiljattain (edeltävien 90 vrk kuluessa) matalaenerginen lonkkamurtuma. Heitä seurattiin keskimäärin 2 vuoden ajan, jona aikana he saivat tutkimuslääkettä. Noin 42 %:lla potilaista reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score oli alle -2,5, ja noin 45 %:lla potilaista reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score oli yli -2,5. Aclasta annettiin kerran vuodessa, kunnes vähintään 211:lle tutkimuspopulaatioon kuuluvalla henkilöllä oli varmistetusti kehittynyt kliininen murtuma. D-vitamiiniarvoja ei määritetty rutiinomaisesti, mutta valtaosalle potilaista annettiin kyllästysannos D-vitamiinia (50 000–125 000 KY suun kautta tai lihaksesta) 2 viikkoa ennen infuusiota. Kaikille tutkimukseen osallistuneille annettiin päivittäin 1 000–1 500 mg:n kalsiumlisä ja 800–1 200 KY:n D-vitamiinilisä. 95 % potilaista saivat infuusionsa kahden tai useamman viikon kuluttua lonkkamurtuman korjausleikkauksesta. Mediaanisaika infuusion antojankohdalle oli kuusi viikkoa lonkkamurtuman korjausleikkauksen jälkeen. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kliinisten murtumien esiintyvyys tutkimuksen aikana.

### *Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin*

Tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuus on esitetty Taulukossa 4.

### **Taulukko 4 Eri hoitojen vertailu tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuuden suhteen**

Hoitotulos	Aclasta (N = 1 065) tapahtuma- prosentti (%)	Lumelääke (N = 1 062) tapahtuma- prosentti (%)	Murtumien määrän absoluuttinen pieneminen, % (luottamusväli)	Murtumien suhteellisen riskin pieneminen, % (luottamusväli)
Mikä tahansa kliininen murtuma (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliininen nikamamurtuma (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Muu kuin nikamamurtuma (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*

\*p < 0,05, \*\*p < 0,01  
(1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta  
(2) Kattoi myös rinta- ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat

Tutkimusta ei ollut suunniteltu mittaamaan merkitseviä eroja lonkkamurtumien määrissä, mutta tutkimuksessa havaittiin, että uusien lonkkamurtumien määrässä oli laskusuuntausta.

Aclasta-ryhmän kokonaiskuolleisuus oli 10 % (101 potilasta) ja lumeryhmän taas 13 % (141 potilasta). Kokonaiskuolleisuuden riski siis pieneni 28 % (p = 0,01).

Lonkkamurtuman hidastuneen paranemisen esiintyvyys oli samaa luokkaa sekä Aclasta-ryhmässä (34 [3,2 %]) että lumeryhmässä (29 [2,7 %]).

#### *Vaikutus luun mineraalitiheyteen*

HORIZON-RFT-tutkimuksessa Aclasta-hoito suurensi merkitsevästi lonkan ja reisiluun kaulan luun kokonaismineraalitiheyttä kaikkina ajankohtina verrattuna lumelääkkeeseen. Aclasta-hoito johti luun mineraalitiheyden suurenemiseen 5,4 % koko lonkan alueella ja 4,3 % reisiluun kaulan alueella 24 kk:n aikana verrattuna lumelääkkeeseen.

#### Kliininen teho miehillä

HORIZON-RFT-tutkimukseen satunnaistettiin 508 miestä, ja 185 potilaan luun mineraalitiheys arvioitiin 24 kk:n kohdalla. 24 kk:n kohdalla todettiin, että koko lonkan luun mineraalitiheys oli suurentunut Aclasta-ryhmässä merkitsevästi, 3,6 %, samaan tapaan kuin HORIZON-PFT-tutkimukseen osallistuneilla postmenopausaalisisilla naisilla. Tutkimusta ei oltu suunniteltu osoittamaan kliinisten murtumien vähenemistä miehillä. Kliinisten murtumien esiintyvyys oli 7,5 % Aclasta-ryhmään kuuluneilla miehillä ja 8,7 % lumelääkeryhmään kuuluneilla miehillä.

Toisessa miehillä tehdyssä tutkimuksessa (tutkimus CZOL446M2308) Aclasta-infuusio kerran vuodessa osoittautui vähintään yhtä hyväksi kuin viikoittaiset alendronaattiannokset, kun arviointiperusteena käytettiin lannerangan luun mineraalitiheyden prosentuaalista muutosta 24 kk:n kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen.

Kliininen teho pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvässä osteoporoosissa  
Aclastan tehoa ja turvallisuutta pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa ja ennaltaehkäisyssä arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, ositetussa ja aktiivi-kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 833:lla 18-85 -vuotiaalla miehellä ja naisella (ikäkeskiarvo 56,4 v miehillä ja 53,5 v naisilla), joita hoidettiin suun kautta annostellulla > 7,5 mg:n päiväannoksella prednisonia (tai -ekvivalenttia). Potilaat ositettiin glukokortikoidikäytön kestoon suhteutettuna ennen satunnaistamista ( $\leq 3$  kuukautta versus  $> 3$  kuukautta). Tutkimus kesti yhden vuoden. Potilaat saivat joko kertainfuusion Aclasta 5 mg tai suun kautta risedronaattia 5 mg päivässä vuoden ajan. Kaikille tutkimukseen osallistuneille annettiin päivittäin 1 000 mg:n kalsiumlisä ja 400-1 000 KY:n D-vitamiinilisä. Tutkimuksen teho osoitettiin, jos hoidon voitiin todistaa sekventiaalisesti nostavan lannerangan luuntiheyttä 12 kk kohdalla vähintään yhtä paljon (non-inferior) kuin risedronaattihoidon, ottaen huomioon prosenttimuutokset verrattuna lähtötilanteeseen alaryhmissä eli hoitoryhmässä ja ennaltaehkäisyryhmässä. Suurin osa potilaista sai koko vuoden kestäneen tutkimuksen ajan glukokortikoidihoitoa.

#### *Vaikutus luuntiheyteen (BMD)*

Luuntiheyden nousu oli huomattavasti suurempi Aclasta-hoitoryhmässä lannerangassa ja reisiluunkaulassa 12 kk kohdalla verrattuna risedronaattiin (kaikki  $p < 0,03$ ). Alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet glukokortikoidia pidempään kuin 3 kuukautta ennen satunnaistamista, Aclasta lisäsi lannerangan luuntiheyttä 4,06 % ja risedronaatti; 2,71 % (ero keskimäärin: 1,36 %;  $p < 0,001$ ). Alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet glukokortikoidia 3 kuukautta tai vähemmän ennen satunnaistamista, Aclasta lisäsi lannerangan luuntiheyttä 2,6 % ja risedronaatti; 0,64 % (ero keskimäärin: 1,96 %;  $p < 0,001$ ). Tutkimusta ei oltu suunniteltu osoittamaan kliinisten murtumien vähenemistä risedronaattiin verrattuna. Murtumien esiintyvyys oli Aclasta-potilasryhmässä 8 ja risedronaatti-potilasryhmässä 7 ( $p=0,8055$ ).

#### Kliininen teho Pagetin luutaudin hoidossa

Aclastaa on tutkittu radiologisesti diagnosoituna yli 30-vuotiailla ensisijaisesti lievää tai keskivaikeaa Pagetin luutautia sairastavilla miehillä ja naisilla (mediaani S-AFOS tutkimuksen alussa 2,6–3,0 kertaa ikään suhteutettu normaalin vaihteluvälin maksimi).

Kahdessa kuuden kuukauden pituisessa tutkimuksessa verrattiin 5 mg tsoledronihappo -kertainfuusiota risedronaattiin, jota annettiin 30 mg päivittäin kahden kuukauden ajan. Kuuden kuukauden jälkeen, Aclastan terapeutinen vaste oli 96 % (169/176) ja seerumin alkalisen fosfataasin arvojen (S-AFOS:in)

normalisoituminen 89 % (156/176), risedronaatin vastaavien lukujen ollessa 74 % (127/171) ja 58 % (99/171) ( $p < 0,001$ ).

6 kuukauden yhdistetyissä tuloksissa Aclastalla ja risedronaatilla oli yhtä suuri laskeva vaikutus kipua ja kivun vaikutusta kuvaaviin parametreihin suhteessa lähtötasoon.

Potilaat, joilla vaste todettiin kuuden kuukauden perustutkimuksen päätyttyä, saattoivat osallistua jatkotutkimukseen. Aclastalla hoidetuista potilaista 143 ja risedronaatilla hoidetuista potilaista 107 osallistui jatko-seurantatutkimukseen. Annon jälkeiset kahdeksantoista kuukauden seurannan mediaanitulokset osoittavat, että hoitovaste säilyi 141 Aclastalla hoidetulla potilaalla kun taas risedronaatilla hoidetuilla potilailla vastaava luku oli 71 potilasta. Tämä vastaa Aclasta-potilaiden uusiutumisriskin pienenemiseen 96 %:lla verrattuna risedronaatilla hoidettuihin potilaisiin.

Luun histologia määritettiin seitsemällä Pagetin luutautia sairastavalla potilaalla kuuden kuukauden hoidon jälkeen annoksella 5 mg tsoledronihappoa. Luubiopsioissa luut osoittautuivat normaaleiksi eikä niissä todettu luunmuodostuksen heikkenemistä eikä mineralisaatiohäiriöitä. Tulokset olivat yhteneväiset luun aineenvaihdunnan normalisoitumista kuvaavien biologisten merkkiaineiden kanssa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Aclastan käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Pagetin luutaudissa, osteoporoosissa postmenopausaalisilla naisilla joilla on suurentunut murtumien riski, osteoporoosissa miehillä joilla on suurentunut murtumien riski, sekä kliinisten murtumien estossa lonkkamurtuman jälkeen miehillä ja naisilla (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Alla on esitetty 64 potilaan annoksesta riippumattomat farmakokineettiset tulokset kun tsoledronihappoa 2, 4, 8 ja 16 mg:n oli annettu kerran ja toistuvasti 5- ja 15-minuutin infuusioina.

Tsoledronihappoinfuusion aloituksen jälkeen vaikuttavan aineen plasmapitoisuudet nousivat nopeasti, huippupitoisuus saavutettiin infuusion lopussa ja sen jälkeen pitoisuus laski nopeasti alle 10 %:iin huippupitoisuudesta neljän tunnin kuluttua ja alle 1 %:iin 24 tunnin kuluttua. Tätä seurasi pitkä jakso, jolloin pitoisuudet olivat erittäin alhaiset jääden alle 0,1 % huippupitoisuudesta.

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se poistuu systeemisestä verenkierrosta nopeasti kahdessa vaiheessa; puoliintumisajat ovat  $t_{1/2\alpha}$  0,24 ja  $t_{1/2\beta}$  1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso ja terminaalinen puoliintumisaika  $t_{1/2\gamma}$  on 146 tuntia. Vaikuttavaa ainetta ei kertynyt plasmaan 28 päivän välein tapahtuvan toistuvan annon jälkeen. Ensimmäiset poistumisvaiheet ( $\alpha$  ja  $\beta$ ,  $t_{1/2}$ -arvot edellä) edustavat oletettavasti aineen nopeaa sitoutumista luuhun ja erittymistä munuaisten kautta.

Tsoledronihappo ei metaboloidu vaan se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisen 24 tunnin aikana  $39 \pm 16$  % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. Tämä luuhun sitoutuminen on yhteinen ominaisuus kaikille bisfosfonaateille ja on oletettavasti seurausta siitä, että ne ovat rakenteellisesti pyrofosfaatinanalogeja. Kuten muutkin bisfosfonaatit, tsoledronihappo sitoutuu luuhun hyvin pitkäksi aikaa. Luukudoksesta se vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiin verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Elimistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta  $5,04 \pm 2,5$  l/h, eikä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Tsoledronihapon plasman puhdistuman vaihtelu yksilöiden kesken oli 36 % ja yksilön sisällä 34 %. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 % infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut plasman AUC:hen.

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole tehty tsoledronihapolla. Koska tsoledronihapon metaboloitumista ei tapahdu ihmisillä ja aineella on todettu olevan vähän tai ei lainkaan tehoa suoraan vaikuttavana ja/tai irreversiibelinä metaboliasta riippuvaisena P450-entsyymin estäjänä, on epätodennäköistä, että tsoledronihappo vähentäisi sytokromi P450-entsyymijärjestelmän

kautta metaboloituvien aineiden puhdistumaa. Tsoledronihappo sitoutuu vain vähäisessä määrin plasman proteiineihin (noin 43-55 %) ja sitoutuminen on riippumaton tsoledronihappopitoisuudesta. Tästä syystä runsaasti proteiineihin sitoutuvien lääkeaineiden syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

#### Erityisryhmät (ks. kohta 4.2)

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa, munuaispuhdistuman ollessa  $75 \pm 33$  % kreatiniinipuhdistumasta. Keskiarvo 64 tutkitulla potilaalla oli  $84 \pm 29$  ml/min (vaihteluväli 22–143 ml/min). Lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa todetut pienet 30–40 %:n nousut  $AUC_{(0-24hr)}$ -arvoissa normaaliin munuaisten toimintaan verrattuna ja se, että lääke ei kerry toistuvissa annoksissa munuaisten toiminnasta riippumatta, viittaavat siihen, että lievässä ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) ja keskivaikeassa (kreatiniinipuhdistuma 35 ml/min asti) munuaisten vajaatoiminnassa tsoledronihapon annosta ei tarvitse muuttaa. Koska vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min) on vain vähän tietoa, tälle potilasryhmälle ei voida antaa annossuositusta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Akuutti toksisuus

Suurin ei-letaali kerta-annos laskimoon oli hiirellä 10 mg/kg ja rotalla 0,6 mg/kg. Koirilla tehdyissä 15 minuutin kerta-annosinfuusiotutkimuksissa 1,0 mg/kg (kuusi kertaa ihmiselle suositeltu hoitoaltistus  $AUC$ :n perusteella) oli hyvin siedetty eikä se vaikuttanut munuaisiin.

#### Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Tsoledronihapon munuaissiedettävyyttä todettiin rotilla, joille oli annettu tsoledronihappoa laskimoon 0,6 mg/kg 15 minuutin infusioina kuusi kertaa kolmen päivän välein (kumulatiivinen annos vastasi noin kuusinkertaisia  $AUC$ -tasoja ihmisen hoitotasoon verrattuna). Koirat puolestaan sietivät hyvin viisi 15 minuutin kestoista 0,25 mg/kg:n infuusiota 2–3 viikon välein (kumulatiivinen annos vastasi noin seitsemänkertaisia  $AUC$ -tasoja ihmisen hoitotasoon verrattuna). Laskimonsisäisissä bolustutkimuksissa annokset, jotka olivat hyvin siedettyjä, laskivat tutkimuksen keston myötä: rotilla annos 0,2 mg/kg/vrk ja koirilla annos 0,02 mg/kg/vrk oli hyvin siedetty neljän viikon ajan, mutta 52 viikkoa annettuna vastaavat annokset olivat vain 0,01 mg/kg ja 0,005 mg/kg.

Pitkään toistuva annostus kumulatiivisilla altistuksilla, jotka riittävästi ylittivät ihmisille tarkoitetun enimmäisannoksen, aiheutti toksikologisia vaikutuksia muissa elimissä, maha-suolikanava, maksa ja infuusio kohta mukaan lukien. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Yleisin havainto tutkimuksissa toistuvilla annoksilla oli primaarin hohkaluun lisääntyminen kasvavien eläinten pitkien luiden metafysialueilla lähes kaikilla annostasoilla osoituksena yhdisteen farmakologisesta luun resorptiota estävästä aktiivisuudesta.

#### Lisääntymistoksisuus

Teratogeenisuustutkimuksia on suoritettu kahdella eläinlajilla ihon alle tapahtuvalla annostuksella. Teratogeenisuutta todettiin rotilla  $\geq 0,2$  mg/kg:n annoksilla ja se ilmeni ulkoisina, viskeraalisina ja luuston epämuodostumina. Dystokiaa todettiin alhaisimmalla rotilla testatulla annostasolla (0,01 mg/kg). Teratogeenisuutta tai alkio/sikiötoksisuutta ei todettu kaniinilla, vaikka emoon kohdistuva toksisuus oli huomattava annostasolla 0,1 mg/kg alentuneen seerumin kalsiumtasojen vuoksi.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Mutageenisuuskokeiden perusteella tsoledronihappo ei ollut mutageeninen eivätkä karsinogeenisuustutkimukset viitanneet siihen, että tsoledronihappo olisi karsinogeeninen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Natriumsitraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia sisältäviin liuoksiin. Aclastaa ei saa sekoittaa tai antaa suoneen muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## **6.3 Kestoaika**

Avaamaton pullo: 3 vuotta

Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Lääkevalmisteen säilytysolosuhteet avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

100 ml:aa liuosta läpinäkyvässä muovisessa (syklo-olefiinipolymeeri) pullossa, jossa fluoropolymeeripäällysteinen bromobutyylikumitulppa ja repäistävä alumiini/polypropyleenikorkki.

Aclastaa toimitetaan yhden pullon yksikköpakkauksissa tai kerrannaispakkauksissa, jotka sisältävät 5 pakkausta, joista jokainen sisältää yhden pullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen.

Jos liuos on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Iso-Britannia

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

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

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

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15 huhtikuuta 2005  
Viimeinen uudistamispäivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>