

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic Acid Oresund Pharma 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pussi liuosta sisältää tsoledronihappomonohydraattia määrän, joka vastaa 4 mg:aa tsoledronihappoa. Yksi ml liuosta sisältää 0,04 mg tsoledronihappoa. Tämä lääkevalmiste sisältää 1,7–2,6 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Luustotapahtumien (patologiset murtumat, selkäydinkompressio, luuston sädehoito tai leikkaus tai kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia) ehkäisy aikuispotilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä.
- Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito aikuispotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain laskimoon annettavien bisfosfonaattien antoon perehtynyt terveydenhuollon henkilöstö saa määrätä ja antaa potilaille Zoledronic Acid Oresund Pharma -valmistetta. Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic Acid Oresund Pharma -valmisteella.

Annostus

Luustotapahtumien ehkäisy potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä

Aikuiset ja iäkkäät henkilöt

Suositusannos luustotapahtumien ehkäisyyn potilaille, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä, on 4 mg tsoledronihappoa joka 3.–4. viikko.

Potilaille tulee lisäksi antaa päivittäin suun kautta 500 mg kalsiumia ja 400 KY D-vitamiinia.

Päätettäessä ehkäistä luustoon liittyviä tapahtumia potilailla, joilla on luuetäpesäkkeitä, on otettava huomioon, että hoidon vaikutuksen alkaminen kestää 2–3 kuukautta.

Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Aikuiset ja iäkkäät henkilöt

Suositusannos hyperkalsemiassa (albumiinilla korjattu seerumin kalsiumpitoisuus $\geq 12,0$ mg/dl tai 3,0 mmol/l) on 4 mg tsoledronihappoa kerta-annoksena.

Munuaisten vajaatoiminta

Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito:

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastaville potilaille, joilla on myös vaikea munuaisten vajaatoiminta, Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoitoa voidaan harkita vain riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 400 mikromol/l tai $> 4,5$ mg/dl, ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia seerumin kreatiniinin ollessa < 400 mikromol/l tai $< 4,5$ mg/dl (ks. kohta 4.4).

Luustotapahtumien ehkäisy potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä:

Aloitettaessa Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoitoa potilaille, joilla on multippeli myelooma tai kiinteiden kasvainten aiheuttamia metastaattisia luulesioita, on seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) määritettävä. CLcr on laskettu seerumin kreatiinista Cockcroft-Gaultin kaavalla. Zoledronic Acid Oresund Pharma -valmistetta ei suositeta potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaksi munuaisten vajaatoiminnaksi määritetään tälle potilasryhmälle CLcr < 30 ml/min. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 mikromol/l tai $> 3,0$ mg/dl, ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin.

Potilailla, joilla on luumetastaaseja ja ennen hoidon aloittamista lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seuraavia Zoledronic Acid Oresund Pharma -annoksia. Lieväksi tai kohtalaiseksi munuaisten vajaatoiminnaksi määritetään tälle potilasryhmälle CLcr 30–60 ml/min (ks. myös kohta 4.4).

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittu Zoledronic Acid Oresund Pharma -annos*
> 60	4,0 mg
50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3,0 mg*

*Annokset on laskettu tavoitteena AUC-arvo 0,66 (mg•tunti/l) (CLcr=75 ml/min). Pienennettyjä annoksia saavien munuaisten vajaatoimintapotilaiden oletetaan saavuttavan sama AUC-arvo kuin potilaiden, joiden kreatiniinipuhdistuma on 75 ml/min.

Hoidon aloituksen jälkeen seerumin kreatiniini on mitattava ennen jokaista Zoledronic Acid Oresund Pharma

-annosta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Klinisissä tutkimuksissa munuaistoiminnan heikentyminen määriteltiin seuraavasti:

- Potilailla, joilla normaali kreatiinipitoisuus lähtötilanteessa ($< 1,4$ mg/dl tai < 124 mikromol/l): 0,5 mg/dl tai 44 mikromol/l nousu.
- Potilailla, joilla epänormaali kreatiinipitoisuus lähtötilanteessa ($> 1,4$ mg/dl tai > 124 mikromol/l): 1,0 mg/dl tai 88 mikromol/l nousu.

Klinisissä tutkimuksissa tsoledronihappohoito aloitettiin uudestaan vain, jos kreatiniiniarvot palautuivat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista (ks. kohta 4). Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoito tulee aloittaa uudestaan samalla annoksella, jota annettiin ennen hoidon keskeyttämistä.

Pediatriset potilaat

Tsoledronihapon turvallisuutta ja tehoa 1–17-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic Acid Oresund Pharma 4 mg/100 ml infuusionestettä tulee antaa vähintään 15 minuuttia kestäväenä kerta-annosinfuusiona laskimoon.

Potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjä Zoledronic Acid Oresund Pharma -annoksia (ks. kohta ”Annostus” yllä ja kohta 4.4).

Pienennettyjen annosten valmistamiseksi potilaille, joilla on lähtötason $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, katso alla olevaa taulukkoa 1. Poista ensin osoitettu määrä Zoledronic Acid Oresund Pharma -liuosta pussista ja korvaa sitten samalla määrällä steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosi- injektionestettä.

Taulukko 1: Pienennettyjen Zoledronic Acid Oresund Pharma 4 mg/100 ml -infuusionesteen annosten valmistus

Lähtötason kreatiniini-puhdistuma (ml/min)	Poista seuraava määrä Zoledronic Acid Oresund Pharma infuusionestettä (ml)	Lisää steriiliä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) tai 5 % glukoosi injektionestettä (ml)	Mukautettu annos (tsoledronihappoa mg/100 ml)
50–60	12,0	12,0	3,5
40–49	18,0	18,0	3,3
30–39	25,0	25,0	3,0

Zoledronic Acid Oresund Pharma 4 mg/100 ml -infuusionestettä ei saa sekoittaa muiden infuusionesteiden kanssa, ja se on annettava kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua. Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen ja jälkeen Zoledronic Acid Oresund Pharma -valmisteen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bisfosfonaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Ennen Zoledronic Acid Oresund Pharma -valmisteen antoa potilaat täytyy tutkia riittävän nesteytyksen varmistamiseksi.

Liiallista nesteytystä tulee välttää, jos potilaalla on sydämen vajaatoiminnan vaara.

Hyperkalsemiaan liittyviä metabolisia peruslaboratorioarvoja, kuten seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumpitoisuuksia on seurattava huolellisesti Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoidon aloittamisen jälkeen. Lyhytaikainen tukihoido voi olla tarpeen hypokalsemian, hypofosfatemian tai hypomagnesemian ilmetessä. Hoitamattomien hyperkalsemiapotilaiden munuaisten toiminta on yleensä jonkin verran heikentynyt, mikä vuoksi on harkittava munuaisten toiminnan huolellista seuranta.

Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoitoa saaville potilaille ei saa samanaikaisesti antaa muita tsoledronihappoa vaikuttavana aineena sisältäviä lääkevalmisteita tai muita bisfosfonaatteja, sillä näiden aineiden yhteisvaikutusta ei tunneta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavat potilaat, joilla todetaan heikentynyt munuaisten toiminta, tulee asianmukaisesti tutkia, ja harkita onko Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoidolla saavutettava mahdollinen hyöty suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva riski.

Tehtäessä päätöstä hoidon antamisesta luustotapahtumien ehkäisemiseksi potilaille, joilla on luumetastaaseja, tulee ottaa huomioon, että hoito alkaa tehotta 2–3 kuukauden kuluttua.

Tsoledronihapon käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa. Tekijöihin, jotka voivat lisätä munuaisten toimintakyvyn heikkenemisen mahdollisuutta, kuuluvat dehydraatio, todettu munuaisten vajaatoiminta, useat tsoledronihappo- tai muut bisfosfonaattikäyttökerrat, kuten myös muiden munuaistoksisten lääkevalmisteiden käyttö. Vaikka riski on pienempi annettaessa 4 mg:n tsoledronihappoannos 15 minuutin aikana, voi munuaistoiminta silti heikentyä. Munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysiin johtanutta munuaisten toiminnan heikkenemistä on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet 4 mg:n aloitusannoksen tai kerta-annoksen tsoledronihappoa. Seerumin kreatiniiniarvot ovat myös nousseet jollakin potilailla, jolle on annettu kroonisesti tsoledronihappoa luustotapahtumien ehkäisemiseksi suositetulla annoksella, tosin harvemmin.

Potilaiden kreatiniinipitoisuudet seerumissa on selvítettävä ennen jokaista Zoledronic Acid Oresund Pharma

-annosta. Aloitettaessa hoitoa potilaille, joilla on luumetastaaseja ja lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjen tsoledronihappoannosten käyttöä. Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoito on keskeytettävä, jos potilaalla hoidon aikana ilmenee merkkejä munuaisten toiminnan heikentymisestä. Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoito voidaan aloittaa uudestaan ainoastaan, jos seerumin kreatiniiniarvot palautuvat 10 %:n sisälle lähtötilanteen arvoista. Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoito tulee aloittaa uudestaan samalla annoksella kuin ennen hoidon keskeyttämistä.

Koska tsoledronihappo voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, eikä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavia potilaita (kliinisissä tutkimuksissa kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavien potilaiden osalta määritelty seuraavasti: seerumin kreatiniini ≥ 400 mikromol/l tai $\geq 4,5$ mg/dl, ja luumetastaaseja omaavien syöpäpotilaiden osalta seuraavasti: seerumin kreatiniini ≥ 265 mikromol/l tai $\geq 3,0$ mg/dl) koskevaa kliinistä turvallisuusdataa ole olemassa, ja koska farmakokinetiikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavilla potilailla (kreatiinipuhdistuma < 30 ml/min) on vain vähän tietoa, Zoledronic Acid Oresund Pharma -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Koska potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on vain rajallisesti tietoa, ei voida antaa spesifisiä hoitosuosituksia tämän potilasryhmän osalta.

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia (ONJ) on raportoitu melko harvoin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet tsoledronihappoa.

Hoidon aloittaminen tai uusiminen tulee siirtää lääketieteellisiä hätätapauksia lukuunottamatta myöhemmäksi potilailla, joilla on suun pehmytkudoksessa avoimia vaurioita, jotka eivät ole parantuneet. Potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, suositellaan hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla ja yksilöllistä hyöty-haitta-arviota ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

- Bisfosfonaatin voimakkuusluokka (mitä tehokkaampi aine, sitä suurempi riski), antoreitti (suurempi riski parenteraalisen antotavan yhteydessä) ja bisfosfonaatin kumulatiivinen annos.
- Syöpä, muut sairaudet (esim. anemia, hyytymishäiriö, infektio), tupakointi.
- Samanaikaiset hoidot: kemoterapia, angiogeneesin estäjät (ks. kohta 4.5), pään ja kaulan alueen sädehoito, kortikosteroidit.
- Aiempi hammassairaus, huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet (esim. hampaan poistot) ja huonosti istuvat hammasproteesit.

Kaikkia potilaita tulee rohkaista tsoledronihappohoidon aikana säilyttämään hyvä suuhygienia, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti suun alueella esiintyvistä oireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai haavaumien parantumattomuudesta tai eritevuodosta. Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa vasta tarkan harkinnan jälkeen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa tulee välttää. Potilaille, joille kehittyy leuan osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tilaa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä.

Hoitavan lääkärin ja leuan osteonekroosista asiantuntemusta omaavan hammaslääkärin tai hammaskirurgin tulee tehdä läheistä yhteistyötä hoitosuunnitelman laatimisessa potilaalle, joille kehittyy leuan osteonekroosi. Tsoledronihappohoidon tilapäistä keskeyttämistä tulee harkita, kunnes tila korjautuu ja samanaikaiset riskitekijät on minimoitu tilanteissa, joissa se on mahdollista.

Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen vakavaa ja ajoittain invalkdisoivaa luu-, nivel- ja/tai lihaskipua on raportoitu tsoledronihappoa saavilla potilailla. Kyseisiä tapahtumia on kuitenkin raportoitu harvoin. Oireiden ilmaantumisesta edeltävä aika vaihteli päivästä useaan kuukauteen hoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla oireet lievenivät hoidon lopettamisen jälkeen. Osalla potilaista oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen joko tsoledronihapolla tai jollakin toisella bisfosfonaatilla.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoitojen yhteydessä; ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia pokittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumausten yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavilla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämispäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätavallisen murtuman varalta.

Hypokalsemia

Hypokalsemiaa on raportoitu tsoledronihappohoidon saaneilla potilailla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia häirtävaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksien seurauksena. Sairaalahoidon vaatimia vaikea-asteisia hypokalsemiatapauksia on raportoitu. Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla potilaan henkeä uhkaava (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava, kun tsoledronihappoa annetaan yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalsemiaa, koska näillä valmisteilla saattaa olla synergistinen vaikutus, joka aikaansaa vaikean hypokalsemian (ks. kohta 4.5). Seerumin kalsium tulee mitata ja hypokalsemia korjata ennen tsoledronihappohoidon aloittamista. Potilaille on annettava riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Apuaineita koskeva varoitus

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Klinisissä tutkimuksissa tsoledronihappoa on annettu samaan aikaan yleisesti käytössä olevien syöpälääkkeiden, diureettien, antibioottien ja analgeettien kanssa ilman ilmeisiä klinisiä yhteisvaikutuksia. Tsoledronihappo ei sitoudu mainittavassa määrin plasman proteiineihin eikä se estä ihmisen P450-entsyymejä *in vitro* (ks. kohta 5.2). Muodollisia klinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty.

Varovaisuuteen on syytä, jos bisfosfonaatteja annetaan yhdessä aminoglykosidien, kalsitoniinin tai loop-diureettien kanssa, sillä näillä lääkkeillä voi olla additiivinen vaikutus, jolloin kalsiumpitoisuus seerumissa voi pysyä pienenä pitempään kuin olisi tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Zoledronic Acid Oresund Pharma -valmistetta yhdessä muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa. Hoidon aikana on kiinnitettävä huomiota myös hypomagnesemian kehittymisen riskiin.

Multipelä myeloomaa sairastavilla potilailla munuaisten vajaatoiminnan riski saattaa olla tavallista suurempi, kun bisfosfonaatteja käytetään yhdessä talidomidin kanssa.

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä tsoledronihappoa samanaikaisesti antiangiogeenisten lääkevalmisteiden kanssa, sillä leuan osteonekroositapausten esiintyvyyden on havaittu lisääntyneen potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa em. lääkkeillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Tsoledronihappoa koskevat lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Zoledronic Acid Oresund Pharma -valmistetta ei tulisi käyttää raskauden aikana. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tsoledronihappo ihmisen rintamaitoon. Zoledronic Acid Oresund Pharma on vasta-aiheista imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollisia haitallisia vaikutuksia vanhempien ja F1-sukupolven hedelmällisyyteen arvioidiin rotilla. Tutkimuslääkitys johti liialliseen farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsottiin liittyneen valmisteen aikaansaamaan luuston kalsiumin aineenvaihdunnan estoon, mistä puolestaan seurasi peripartaalinen hypokalsemia (bisfosfonaattien luokka-vaikutus), synnytysvaikeuksia ja tutkimuksen ennenaikainen lopettaminen. Näin näiden tulosten perusteella ei voida määrittää tsoledronihapon todellista vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisissä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus ja uneliaisuus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, joten varovaisuutta on noudatettava Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoidon aikaisessa autolla ajossa ja koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Akuutin vaiheen reaktio on yleisesti ilmoitettu haittavaikutus kolmen päivän kuluessa tsoledronihapon annon jälkeen. Tämän reaktion oireisiin kuuluvat lukiipu, kuume, uupumus, nivelkivut, lihaskivut, vilunväristykset (kuumeen yhteydessä) sekä artriitti ja sen seurauksena nivelturvotus. Nämä oireet häviävät yleensä parin päivän sisällä (ks. tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset).

Tärkeät identifioidut riskit tsoledronihapon hyväksytyjen indikaatioiden mukaisessa käytössä ovat seuraavat:

Munuaisten vajaatoiminta, leuan osteonekroosi, akuutin vaiheen reaktiot, hypokalsemia, eteisvärinä, anafylaksia, interstitiaalinen keuhkosairaus. Jokaisen riskin esiintyvyydet on lueteltu taulukossa 2.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavat taulukossa 2 luetellut haittavaikutukset on koottu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen pääosin pitkäaikaisen, 4 mg:n tsoledronihappoannosten käytön yhteydessä saaduista raporteista:

Taulukko 2

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan ja lueteltu yleisimmästä alkaen 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).

Veri ja imukudos		
	Yleiset:	Anemia
	Melko harvinaiset:	Trombosytopenia, leukopenia
	Harvinaiset	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä		
	Melko harvinaiset:	Yliherkkyysoireet
	Harvinaiset:	Angioneuroottinen edeema
Psyykkiset häiriöt		
	Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt

	Harvinaiset:	Sekavuus
Hermosto		
	Yleiset:	Päänsärky
	Melko harvinaiset:	Heitehuimaus, tuntoharhat, dysgeusia, heikentynyt tuntoherkkyys, lisääntynyt tuntoherkkyys, vapina, uneliaisuus
	Hyvin harvinaiset:	Kouristukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania (hypokalsemian seurauksena)
Silmät		
	Yleiset:	Konjunktiviitti
	Melko harvinaiset:	Näön sumentuminen, silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti) ja silmäkuopan tulehdus
	Harvinaiset	Suonikalvoston tulehdus
	Hyvin harvinaiset:	Episkleriitti
Sydän		
	Melko harvinaiset:	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, eteisvärinä, pyörtymiseen tai verenkiertokollapsiin johtava matala verenpaine
	Harvinaiset:	Sydämen harvalyöntisyys, sydämen rytmihäiriöt (hypokalsemian seurauksena)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä, keuhkoputkien supistuminen
	Harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö		
	Yleiset:	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus
	Melko harvinaiset:	Ripuli, ummetus, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, suutulehdus, kuiva suu
Iho ja ihonalainen kudος		
	Melko harvinaiset:	Kutina, ihottuma [mukaan lukien punoittavat ihottumat ja täpläiset (makulaariset) ihottumat], lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Yleiset:	Luukipu, lihaskipu, nivelkipu, yleistynyt kipu
	Melko harvinaiset:	Lihaskouristukset, leuan osteonekroosi
	Hyvin harvinaiset:	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
Munuaiset ja virtsatie		
	Yleiset:	Munuaisten toiminnan heikkeneminen

	Melko harvinaiset:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria, proteinuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Yleiset:	Kuume, flunssankaltainen oireyhtymä (johon liittyy uupumusta, vilunväristyksiä, huonovointisuutta ja punastumisreaktioita)
	Melko harvinaiset:	Voimattomuus, perifeerinen turvotus, injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien kipu, ärtyminen, turvotus, kovettuminen), rintakipu, painon nousu, anafylaktinen reaktio/sokki, urtikaria
	Harvinaiset:	Akuutin vaiheen reaktion oireina artriitti ja nivelturvotus
Tutkimukset		
	Hyvin yleiset:	Hypofosfatemia
	Yleiset:	Veren kreatiniini- ja urea-arvojen nousu, hypokalsemia
	Melko harvinaiset:	Hypomagnesemia, hypokalemia
	Harvinaiset:	Hyperkalemia, hypernatremia

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Munuaisten toiminnan heikkeneminen

Tsoledronihapon käyttöön on liittynyt raportteja munuaisten toimintahäiriöistä. Tsoledronihapon rekisteröintitutkimuksissa tutkittiin luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisyä luustoon levinneen syövän osalta. Kerättyjen turvallisuustietojen poolatussa analyysissä tsoledronihapon epäiltyjen munuaistoiminnan heikentymisen haittatapahtumien (haittavaikutuksia) esiintymistiheys oli seuraava: multippeli myeloma (3,2 %), prostatasyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkasyöpä ja muut kiinteät kasvaimet (3,2 %). Tekijöitä, jotka saattavat suurentaa todennäköisyyttä munuaistoiminnan heikentymiselle, ovat nestehukka, ennestään olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta, useat tsoledronihappo- tai muiden bisfosfonaattien hoitojaksot, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö sekä infusioajan lyhentäminen alle suositusten. Munuaistoiminnan heikkenemistä sekä sen etenemistä munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysihoitoon saakka on raportoitu jo ensimmäisen tai yhden ainoan 4 mg:n tsoledronihappoannoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Leuan osteonekroosi

Osteonekroositapauksia (pääosin leuassa) on raportoitu ensisijaisesti syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita (esim. tsoledronihappoa). Monilla näistä potilaista oli merkkejä paikallisesta infektiosta, mukaan lukien osteomyeliitistä. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeen. Leuan osteonekroosille on useita dokumentoituja riskitekijöitä, kuten syöpädiagnosi, läänneishoidot (esim. kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit) ja sairauteen liittyvät muut tilat (esim. anemia, koagulopatiat, infektiot, olemassa olevat suun sairaudet). Vaikka syy-yhteyttä ei ole vahvistettu, suositellaan välttämään hammasleikkausten suorittamista, sillä leikkaustoimenpiteestä toipuminen saattaa vaatia tavallista pidemmän ajan (ks. kohta 4.4).

Eteisvärinä

Yhdessä kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa verrattiin tsoledronihapon (5 mg kerran vuodessa) tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen postmenopausaalisen osteoporoosin (PMO) hoidossa, eteisvärinän kokonaisiintyvyyttä 5 mg tsoledronihappoa saaneilla potilailla oli 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 %

(75/3 852). Vakavina haittatapahtumina ilmoitettua eteisvärinää esiintyi 1,3 %:lla tsoledronihappoa saaneista potilaista (51/3 862) ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (22/3 852). Tässä tutkimuksessa havaittua eroa ei ole todettu muissa tsoledronihappotutkimuksissa, mukaan lukien sellaiset tutkimukset, joissa syöpäpotilaille annettiin 4 mg tsoledronihappoa joka 3.–4. viikko. Tässä yhdessä kliinisessä tutkimuksessa esille tullutta eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen mekanismia ei tunneta.

Akuutin vaiheen reaktiot

Tämä haittavaikutus koostuu useiden eri oireiden yhdistelmästä. Tällaisia oireita ovat mm. kuume, lihaskivut, päänsärky, raajakivut, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, nivelkivut sekä artriitti ja sen seurauksena nivelturvotus. Aika oireiden ilmaantumiseen on ≤ 3 päivää tsoledronihappoinfuusion jälkeen. Reaktioita voidaan myös kuvata ”flunssankaltaisiksi” tai ”annoksen jälkeiksi” oireiksi.

Epätavalliset reaktiot

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvainen): Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reaktiot (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Hypokalsemiaan liittyvät haittavaikutukset

Hypokalsemia on tärkeä, tsoledronihapon käyttöaiheiden mukaisessa käytössä todettu riski. Kliinisissä tutkimuksissa ja lääkkeen markkinoille tulon jälkeen todettujen tapausten arvioinnin perusteella on riittävästi näyttöä tsoledronihappohoidon ja raportoitujen hypokalsemia-tapausten sekä niiden seurauksena kehittyneiden rytmihäiriötapausten yhteydestä. Lisäksi on olemassa näyttöä hypokalsemian ja sen yhteydessä raportoitujen sekundaaristen neurologisten tapahtumien, kuten kouristusten, heikentyneen tuntoherkkyyden ja tetanian, välisestä yhteydestä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www - sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus - ja kehittämiskeskus

Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta tsoledronihapon aiheuttamasta akuutista yliannostuksesta on vain rajallisesti. Vahingossa annettuja tsoledronihappoannoksia aina 48 mg:aan asti on ilmoitettu. Suositusannoksia suurempia tsoledronihappomääriä (ks. kohta 4.2) saaneita potilaita on seurattava huolellisesti, sillä munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta) ja seerumin elektrolyyttimäärien (mukaan lukien kalsiumin, fosforin ja magnesiumin) poikkeavuuksia on havaittu. Hypokalsemian kehittyessä on potilaalle kliinisen tilan niin vaatiessa annettava kalsiumglukonaattia infusiona suoneen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Tsoledronihappo kuuluu bisfosfonaattien ryhmään ja vaikuttaa ensisijaisesti luhun. Se on osteoklastien aiheuttaman luun resorption estäjä.

Bisfosfonaattien selektiivinen vaikutus luhun perustuu niiden suureen affiniteettiin mineralisoituneeseen luhun. Tarkkaa osteoklastien toiminnan estävää mekanismia molekyyliasolla ei kuitenkaan vielä tunneta. Pitkäaikaisten eläintutkimusten mukaan tsoledronihappo estää luun resorptiota vaikuttamatta haitallisesti luun muodostukseen, mineralisaatioon tai sen mekaanisiin ominaisuuksiin.

Sen lisäksi, että tsoledronihappo on tehokas luun resorption estäjä, sillä on myös useita kasvainten kasvua estäviä ominaisuuksia, jotka saattavat myötävaikuttaa sen tehoon metastaatista luusairaudesta hoidossa. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu seuraavat ominaisuudet:

- *In vivo*: Estää osteoklastien välittämää luun resorptiota, mikä muuttaa luytimen mikroympäristöä tehden sen epäsuotuisammaksi kasvainsolujen kasvulle, estää verisuonten kasvua sekä kipua.
- *In vitro*: Estää osteoblastien lisääntymistä, omaa suoran kasvainsoluihin kohdistuvan sytostaattisen ja proapoptoottisen vaikutuksen, omaa synergistisen sytostaattisen vaikutuksen muiden syöpälääkkeiden kanssa, omaa anti-adhesiivisen/-invasiivisen vaikutuksen.

Klinisten tutkimusten tulokset koskien luustotapahtumien ehkäisyä potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä

Ensimmäisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 4 mg:n annoksella toteutettua tsoledronihappohoitoa lumelääkkeeseen luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisemisessä (Skeletal Related Events, SRE) eturauhassyöpäpotilailla. 4 mg:n tsoledronihappohoito pienensi lumelääkkeeseen verrattuna merkittävästi niiden potilaiden osuutta, joilla ilmeni vähintään yksi luustoon liittyvä tapahtuma (SRE), pidentä mediaaniaikaa ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen yli viidellä kuukaudella ja vähensi tapahtumien vuosittaista ilmaantumisuutta potilasta kohden (eli luustosairastuvuutta). Monitapahtuma-analyysi osoitti luustoon liittyvien tapahtumien kehittämisen riskin pienentyneen 36 % tsoledronihappohoitoa (annoksella 4 mg) saaneiden ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneet potilaat raportoivat vähemmän kivun lisääntymistä kuin potilaat, jotka saivat lumelääkettä. Erot olivat merkittäviä kuukausina 3, 9, 21 ja 24. Tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden potilaiden ryhmässä havaittiin vähemmän patologisia murtumia. Hoidon teho oli heikompi potilailla, joilla oli blastisia leesioita. Lääkkeen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 3.

Toiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli jokin muu kiinteä kasvain kuin rintai- tai eturauhassyöpä. Tsoledronihappo annoksella 4 mg vähensi merkittävästi luustoon liittyvien tapahtumien lukumäärää, pidentä mediaaniaikaa ensimmäiseen luustoon liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen yli kahdella kuukaudella ja vähensi luustosairastuvuutta. Monitapahtuma-analyysi osoitti luustoon liittyvien tapahtumien kehittämisen riskin pienentyneen 30,7 % tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Lääkkeen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4.

	Mikä tahansa SRE (+TIH)		Murtumat *		Luustoon kohdistunut sädehoito	
	4 mg tsoledronihappo	lumelääke	4 mg tsoledronihappo	lumelääke	4 mg tsoledronihappo	lumelääke
N	214	208	214	208	214	208

Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	38	49	17	25	26	33
p-arvo	0,028		0,052		0,119	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	488	321	NR	NR	NR	640
p-arvo	0,009		0,020		0,055	
Luustosairastuvuus	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-arvo	0,005		0,023		0,060	
Riskin pieneneminen sairastaa useita eri tapahtumia** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,002		NA		NA	

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

** Sisältää kaikki luustotapahtumat; niiden kokonaismäärän sekä ajan jokaisen tapahtuman ilmaantumiseen tutkimuksen aikana

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour-induced hypercalcaemia)

Taulukko 4: Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (kiinteitä kasvaimia sairastavat potilaat, rintasyöpää ja eturauhassyöpää lukuun ottamatta)

	Mikä tahansa SRE (+TIH)		Murtumat*		Luustoon kohdistunut sädehoito	
	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke
N	257	250	257	250	257	250
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	39	48	16	22	29	34
p-arvo	0,039		0,064		0,173	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	236	155	NR	NR	424	307
p-arvo	0,009		0,020		0,079	
Luustosairastuvuus	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-arvo	0,012		0,066		0,099	
Riskin pieneneminen	30,7	-	NA	NA	NA	NA

sairastaa useita eri tapahtumia** (%)						
p-arvo	0,003		NA		NA	

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

** Sisältää kaikki luustotapahtumat; niiden kokonaismäärän sekä ajan jokaisen tapahtuman ilmaantumiseen tutkimuksen aikana

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour-induced hypercalcaemia)

Kolmannessa faasi III:n satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin 4 mgn tsoledronihappoannoksia 90 mgn pamidronaattiannoksiin annosteltuina joka 3.–4. viikko. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli multipple myeloma tai rintasyöpä ja ainakin yksi luuleesio. Tulokset osoittivat, että tsoledronihappo annoksella 4 mg oli yhtä tehokas kuin 90 mg pamidronaattia luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisyssä. Monitapahtuma-analyysi paljasti merkitsevän, 16 %:n riskin pienenemisen potilailla, joita hoidettiin 4 mg:lla tsoledronihappoa verrattuna pamidronaattihoidon saaneisiin potilaisiin. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset (rintasyöpää ja multipple myelomaa sairastavat potilaat)

	Mikä tahansa SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	48	52	37	39	19	24
p-arvo	0,198		0,653		0,037	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	376	356	NR	714	NR	NR
p-arvo	0,151		0,672		0,026	
Luusto-sairastuvuus	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-arvo	0,084		0,614		0,015	
Riskin pieneneminen sairastaa useita eri tapahtumia** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA

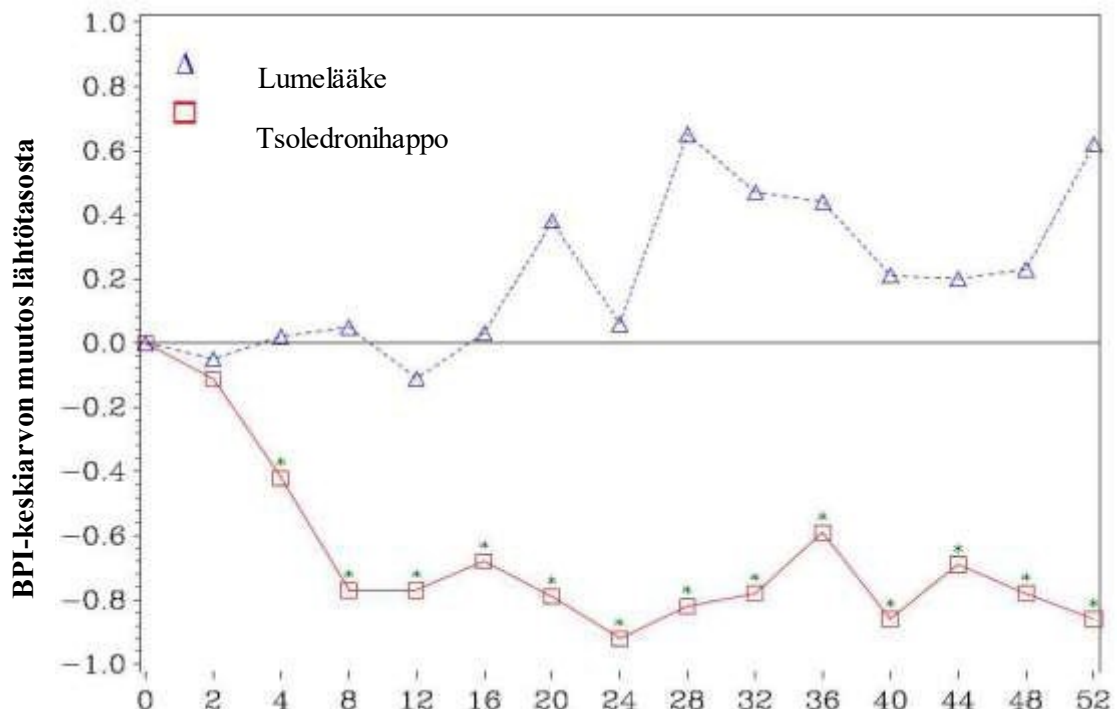
p-arvo	0,030	NA	NA
*	Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat		
**	Sisältää kaikki luustotapahtumat; niiden kokonaismäärän sekä ajan jokaisen tapahtuman ilmaantumiseen tutkimuksen aikana		
NR	Ei saavutettu		
NA	Ei käytettävissä		
SRE	Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)		
TIH	Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour-induced hypercalcaemia)		

Tsoledronihappoa 4 mg:n annoksina tutkittiin myös kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 228 potilasta, joilla oli rintasyövän aiheuttamia dokumentoituja luumetastaaseja. Tutkimuksessa arvioitiin tsoledronihapon (4 mg:n annoksina) vaikutusta luustoon liittyvien tapahtumien (skeletal related event, SRE) ilmaantumisenopeuteen, mikä laskettiin jakamalla luustoon liittyvien tapahtumien (hyperkalsemiaa lukuun ottamatta, aiempiin luumurtumiin mukautettuna) kokonaismäärä riskiperiodin pituudella. Potilaat saivat vuoden ajan joko 4 mg tsoledronihappoa tai lumelääkettä joka neljäs viikko. Potilaat jakautuivat tasaisesti tsoledronihappo- ja lumelääkeryhmiin.

Luustotapahtumien ilmaantuvuusnopeus oli tsoledronihapolla 0,628 ja lumelääkkeellä 1,096 (tapahtumat/potilasvuosi). Tsoledronihappohoitoa saaneessa ryhmässä 29,8 %:lla potilaista oli vähintään yksi luustotapahtuma (hyperkalsemiaa lukuun ottamatta), kun lumeryhmässä vastaava luku oli 49,6 % (p=0,003). Tsoledronihapporyhmässä ensimmäisen luustotapahtuman kehittymiseen kuluvan ajan mediaania ei saavutettu tutkimuksen loppuun mennessä, ja kehittymiseen kuluvan ajan todettiin pidentyneen huomattavasti lumelääkehoitoon verrattuna (p=0,007). Monitapahtuma-analysissä 4 mg:n tsoledronihappohoito pienensi luustotapahtumien riskiä 41 %:lla (riskisuhde=0,59; p=0,019) lumelääkehoitoon verrattuna.

Tsoledronihappohoitoa saaneiden ryhmässä Brief Pain Inventory (BPI) -asteikolla arvioitu kipu alkoi vähentyä tilastollisesti merkitsevästi (verrattuna lumelääkkeeseen) lähtötilanteeseen nähden neljän viikon kuluttua (kuva 1). Kipu tsoledronihapporyhmässä pysyi tämän jälkeen jatkuvasti lähtötason alapuolella ja kivun lievittymiseen tuntui liittyvän vähäisempi kipulääkkeiden käyttö.

Kuva 1. Keskiarvomuutokset lähtötilanteesta BPI-asteikolla. Tilastollisesti merkitsevät erot on merkitty (*p < 0,05) vertailuhoitojen välille (4 mg tsoledronihappoa vs. lumelääke).



Tutkimuksen kesto (viikkoina)

Klinisten tutkimusten tulokset koskien kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoitoa

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevat kliniset tutkimukset ovat osoittaneet, että tsoledronihapon vaikutukselle ovat ominaisia seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen ja kalsiumin erittyminen virtsaan. Faasin I annostutkimuksissa lievää tai kohtalaista kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastaneilla potilailla tutkitut vaikuttavat annokset olivat noin 1,2–2,5 mg.

Tsoledronihapon (4 mg) ja pamidronaatin (90 mg) vaikutusten vertaamiseksi yhdistettiin kahden kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevan keskeisen monikeskustutkimuksen tulokset etukäteen suunniteltua analyysiä varten. Korjattu kalsiumpitoisuus seerumissa normalisoitui nopeammin päivänä 4 annoksella 8 mg tsoledronihappoa, ja päivänä 7 annoksilla 4 mg ja 8 mg tsoledronihappoa. Vasteprosentit olivat seuraavat:

	Päivä 4	Päivä 7	Päivä 10
4 mg tsoledronihappoa (n = 86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
8 mg tsoledronihappoa (n = 90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
90 mg pamidronaattia (n = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7%

*p-arvot pamidronaattiin nähden

Veren kalsiumpitoisuuden normalisoitumiseen kuluvan ajan mediaani oli 4 päivää. Mediaaniaika relapsiin (albumiinin suhteen korjatun kalsiumpitoisuuden nousu seerumissa uudelleen arvoon $\geq 2,9$ mmol/l) oli 30–40 päivää tsoledronihappohoitoa saaneilla ja 17 päivää 90 mg pamidronaattia saaneilla potilailla (4 mg tsoledronihappoa saaneiden ryhmässä $p = 0,001$ ja 8 mg tsoledronihappoa saaneiden ryhmässä $p = 0,007$). Mainittujen kahden tsoledronihappoannoksen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Klinisissä tutkimuksissa 69 sellaista potilasta, joiden tila uusi tai jotka eivät vastanneet ensimmäiseen hoitoon (4 mg tai 8 mg tsoledronihappoa tai 90 mg pamidronaattia), hoidettiin uudelleen 8 mg:lla tsoledronihappoa. Näiden potilaiden vasteprosentti oli noin 52. Koska potilaita hoidettiin uudelleen vain 8 mg:n annoksin, tietoja vertaamiseksi 4 mg tsoledronihappoannoksin ei ole.

Niissä klinisissä tutkimuksissa, jotka suoritettiin kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavilla potilailla, yleinen turvallisuusprofiili oli samankaltainen haittavaikutusten tyypin ja vaikeusasteen suhteen kaikissa kolmessa hoitoryhmässä (4 tai 8 mg tsoledronihappoa tai 90 mg pamidronaattia).

Pediatriset potilaat

Kliinisten tutkimusten tulokset vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla 1–17-vuotiailla lapsipotilailla

Laskimoon annettavan tsoledronihapon vaikutuksia vaikeaa osteogenesis imperfectaa (tyypit I, III ja IV) sairastavissa 1–17-vuotiaissa lapsipotilaissa verrattiin laskimoon annettavaan pamidronaattihoitoon yhdessä kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, jonka tsoledronihapporyhmään kuului 74 ja pamidronaattiryhmään 76 potilasta. Tutkimuksen hoitovaihe kesti 12 kk, ja sitä edelsi 4–9 viikon seulontavaihe, jonka aikana osallistujat käyttivät D-vitamiini- ja kalsiumlisää vähintään 2 viikon ajan. Vuoden – alle kolmen vuoden ikäiset potilaat saivat klinisen tutkimusohjelman puitteissa 0,025 mg tsoledronihappoa/kg (maksimikerta-annos 0,35 mg) 3 kkn välein ja 3–17-vuotiaat potilaat puolestaan 0,05 mg tsoledronihappoa/kg (maksimikerta-annos 0,83 mg) 3 kkn välein. Kerran tai kahdesti vuodessa annosteltavan tsoledronihapon yleistä pitkäaikaisturvallisuutta ja sen pitkäaikaisturvallisuutta munuaisten kannalta arvioitiin 12 kkn pituisessa jatkotutkimuksessa lapsilla, jotka olivat suorittaneet vuoden kestäneen tsoledronihappo- tai pamidronaattihoiton loppuun saakka varsinaisen tutkimuksen puitteissa.

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli lannerangan luuntiheyden (BMD) prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta 12 kk hoitajakson päättymiseen saakka. Arvioidut hoitovaikutukset BMD:n suhteen olivat samankaltaiset, mutta tutkimusasetelma ei ollut riittävän vakuuttava vahvistamaan tsoledronihapon kliinistä paremmuutta BMD:n suhteen. Selkeä tehonäyttö jäi etenkin uupumaan murtumien tai kivun esiintyvyyden suhteen. Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla potilailla alaraajojen pitkien luiden murtumahaittoja ilmoitettiin noin 24 %:lla (reisiluu) ja 14 %:lla (sääriluu) tsoledronihappoa saaneista vs. 12 %:lla ja 5 %:lla pamidronaattihoitoa saaneista potilaista, taudin tyypistä ja murtumien syistä riippumatta. Murtumien kokonaisilmaantuvuus oli kuitenkin verrannollinen tsoledronihappo- ja pamidronaattihoitoa saaneilla potilailla, eli 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Murtumariskin tulkintaa vaikeuttaa se, että vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla potilailla esiintyy yleisesti murtumia jo itse tautiprosessinkin vuoksi.

Tässä populaatioissa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin mitä aiemmin oli todettu pitkälle edenneitä, luustoon levinneitä syöpätauteja sairastavilla aikuisilla (ks. kohta 4.8). Haittavaikutukset esitetään taulukossa 6 yleisyytensä mukaan ryhmiteltyinä. Ryhmittelyssä käytetään seuraavaa vakiintunutta luokitusta: 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).

Taulukko 7. Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset¹

Hermosto	
Yleiset:	Päänsärky
Sydän	
Yleiset:	Takykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset:	Nenänielutulehdus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset:	Oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	Vatsakivut
Luusto, lihakset ja sidekudos	

Yleiset:	Raajakivut, nivelkivut, muskuloskeletaalin kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset:	Kuume, väsymys
Yleiset:	Akuutin vaiheen reaktiot, kipu
Tutkimukset	
Hyvin yleiset:	Hypokalsemia
Yleiset:	Hypofosfatemia

¹Haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys oli < 5 %, arvioitiin lääketieteellisesti ja kävi ilmi, että nämä tapaukset olivat yhdenmukaiset ohjeiden mukaisesti käytetyn tsoledronihapon hyvin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8)

Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla pediatrisilla potilailla tsoledronihappohoitoon näyttää liittyvän pamidronaattihoitoa suurempi akuutin vaiheen reaktioiden, hypokalsemian ja selittämättömän takykardian riski, mutta tämä eroavaisuus pieneni toistettujen infuusioiden myötä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihappoa sisältävän referenssilääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa sekä kasvaimen aiheuttamassa hyperkalsemiassa että luustotapahtumien ehkäisemisessä potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Kun tsoledronihappoa annettiin 5 ja 15 minuutin kertainfuusioina ja toistettuina infuusioina 2, 4, 8 ja 16 mg:n annoksin 64 potilaalle, joilla oli luustometastaaseja, saatiin seuraavat farmakokineettiset tiedot, joiden todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

Tsoledronihappoinfuusion aloittamisen jälkeen tsoledronihappopitoisuudet plasmassa suurenevat nopeasti saavuttaen huippunsa infuusion lopussa. Tämän jälkeen pitoisuudet pienenevät nopeasti siten, että ne ovat alle 10 % korkeimmasta arvostaan 4 tunnin kuluttua ja alle 1 %:n korkeimmasta arvostaan 24 tunnin kuluttua infuusiosta. Tämän jälkeen seuraa pitkäjäkso, jolloin pitoisuus pysyy erittäin pieninä (alle 0,1 % korkeimmasta arvostaan) seuraavaan, päivänä 28 annettavaan tsoledronihappoinfuusioon saakka.

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoiduu kolmivaiheisesti. Ensin lääkettä häviää nopeasti verenkierrosta kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisaikat ovat $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso, jonka terminaalinen puoliintumisaika on $t_{1/2\gamma}$ 146 tuntia. Joka 28. päivänä tapahtuneessa toistoannostelussa tsoledronihapon ei ole havaittu kumuloituvan plasmaan. Tsoledronihappo ei metaboloidu, ja se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisten 24 tunnin aikana 39 ± 16 % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen.

Luukudoksesta lääke vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja eliminoiduu munuaisten kautta. Elimistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta $5,04 \pm 2,51$ h, eivätkä potilaan sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidettäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi infuusion lopussa saavutettavaa tsoledronihappopitoisuutta 30 %:lla, mutta se ei vaikuttanut AUC-arvoon.

Tsoledronihapon farmakokineettisten tunnuslukujen vaihtelu potilaiden kesken oli suuri, aivan kuten muillakin bisfosfonaateilla.

Tsoledronihapon farmakokinetiikasta ei ole tietoa hyperkalsemiaa eikä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta. Tsoledronihappo ei inhiboi ihmisen P450-entsyymejä *in vitro* eikä se muunnu elimistössä. Eläinkokeissa < 3 % annoksesta erittyi ulosteeseen, mikä viittaa siihen, ettei maksan toiminnalla ole oleellista roolia tsoledronihapon farmakokinetiikassa.

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa siten, että munuaispuhdistuman on todettu olevan 75 ± 33 % kreatiniinipuhdistumasta. Kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 64 tutkitulla syöpäpotilaalla oli 84 ± 29 ml/min (vaihteluväli 22–143 ml/min). Populaatioanalyysin perusteella potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 20 ml/min (vaikea munuaisten vajaatoiminta), ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 37 % siitä arvosta, joka on 84 ml/min kreatiniinipuhdistuman omaavalla potilaalla. Vastaavasti potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 50 ml/min (kohtalainen munuaisten vajaatoiminta), ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 72 % siitä arvosta, joka on 84 ml/min kreatiniinipuhdistuman omaavalla potilaalla. Tsoledronihapon farmakokinetiikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) osalta on vain rajallisesti tietoa.

In vitro -tutkimuksessa tsoledronihapolla oli vähäinen affiniteetti ihmisen veren solukomponentteihin. Keskimääräinen veren ja plasman konsentraatioiden suhde oli 0,59 konsentraatioiden vaihteluvälin ollessa 30–5 000 ng/ml. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ja sitoutumaton tsoledronihappo-osuus vaihtelee 60 %:sta 77 %:iin tsoledronihappopitoisuuksilla 2 ng/ml ja 2 000 ng/ml.

Erytispotilasryhmät

Pediatriiset potilaat

Rajalliset farmakokineettiset tiedot vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavien lasten osalta viittaavat siihen, että tsoledronihapon farmakokinetiikka 3–17-vuotiailla lapsilla olisi samankaltainen kuin samansuuruisia annoksia (mg/kg) käytävillä aikuisilla. Ikä, paino, sukupuoli ja kreatiniinipuhdistuma eivät nähtävästi vaikuta systeemiseen tsoledronihappoaltistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Suurin ei-letaali kerta-annos laskimoon oli hiirellä 10 mg/kg ja rotalla 0,6 mg/kg.

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Tsoledronihappo oli hyvin siedetty, kun sitä annettiin rotalle ihon alle ja koiralle laskimoon enimmillään 0,02 mg/kg vuorokaudessa neljän viikon ajan. Rotilla 0,001 mg/kg vuorokaudessa ihon alle ja koirilla 0,005 mg/kg kerran 2–3 vuorokauden välein laskimoon enimmillään 52 viikon ajan olivat myös hyvin siedettyjä.

Yleisin havainto toistoannoksella tehdyissä tutkimuksissa oli primaarin hohkaluun lisääntyminen kasvavien eläinten pitkien luiden varsiosassa lähes kaikilla annostasoilla merkinä valmisteen farmakologisesta luun resorptiota estävästä vaikutuksesta.

Munuaisvaikutuksia koskevat turvallisuusmarginaalit olivat kapeat pitkäaikaisissa toistuvaa parenteraalista annostusta käyttäen tehdyissä eläintutkimuksissa, mutta kumulatiivinen haittavaikutukseton taso (NOAEL) kerta-antoa (1,6 mg/kg) ja toistuvaa antoa (0,06–0,6 mg/kg/vrk) käyttäen, enimmillään kuukauden kestäneissä tutkimuksissa, ei viitanut munuaisvaikutuksiin, kun käytettiin annoksia, jotka olivat vähintään ihmiselle tarkoitetun maksimaalisen hoitoannoksen suuruisia. Pitkäaikainen toistuva anto annoksina, jotka vastaavat ihmiselle tarkoitettua tsoledronihapon suurinta hoitoannosta, aiheutti toksisia vaikutuksia muissa elimissä, kuten maha-suolikanavassa, maksassa, pernassa ja keuhkoissa sekä laskimon punktiokohdassa.

Lisääntymistoksisuus

Tsoledronihappo oli teratogeeninen rotalla $\geq 0,2$ mg/kg:n ihonalaisina annoksina. Vaikka teratogeenisuutta tai sikiötoksisuutta ei kaniinilla havaittu, emoon kohdistuvaa toksisuutta havaittiin. Rotalla havaittiin synnytyksen vaikeutumista pienimmällä testatulla annostasolla (0,01 mg/kg).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

Natriumsitraatti (E331)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmiste ei saa joutua kosketuksiin kasiimia sisältävien liuosten kanssa eikä sitä saa sekoittaa tai antaa laskimoon muiden lääkevalmisteiden kanssa käyttäen samaa infuusioletkua.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pussi: 3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste tulee käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C. Jääkappikylmän liuoksen tulee sitten antaa tasoittua huonelämpötilaan ennen antoa.

6.4 Säilytys

Avaamaton pussi ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Zoledronic Acid Oresund Pharma on liuos, joka on pakattu kirkkaaseen, värittömään muovipussiin (polyolefiini). Yksi pussi sisältää 100 ml liuosta.

Zoledronic Acid Oresund Pharma on saatavana yhden pussin pakkauksina.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lisätietoja Zoledronic Acid Oresund Pharma -valmisteen käsittelystä sekä valmistusohjeet pienennettyihin annoksiin Zoledronic Acid Oresund Pharma -käyttövalmista pussia käyttäen, on annettu kohdassa 4.2.

Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin. Vain kertakäyttöön.

Vain kirkasta ja hiukkasia sisältämätöntä liuosta, jonka väri ei ole muuttunut, saa käyttää.

Terveystieteiden ammattilaisten tulee ottaa huomioon, että käyttämättä jäänyttä Zoledronic Acid Oresund Pharma -liuosta ei saa hävittää paikallisen viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Øresund Pharma ApS
Dronningens Tværgade 9
DK-1302 Kööpenhamina K
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33090

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic Acid Oresund Pharma 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En infusionspåse med lösning innehåller zoledronsyramonohydrat, motsvarande 4 mg zoledronsyra.

En ml lösning innehåller 0,04 mg zoledronsyra.

Detta läkemedel innehåller 1,7-2,6 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hyperkalcemi) hos vuxna patienter med avancerade benvävnadsmetastaser.
- Behandling av vuxna patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH).

4.2 Dosering och administreringsätt

Zoledronic Acid Oresund Pharma får endast förskrivas och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av administrering av intravenösa bisfosfonater. Bipacksedeln och påminnelsekortet skall lämnas till patienter som behandlas med Zoledronic Acid Oresund Pharma.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser

Vuxna och äldre

Den rekommenderade dosen vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser är 4 mg zoledronsyra var tredje till fjärde vecka.

Patienter bör också ges ett dagligt tillägg av kalcium 500 mg samt 400 IE vitamin D.

I beslutet att behandla patienter med benvävnadsmetastaser för förebyggande av skelettrelaterade

händelser ska hänsyn tas till att effekten av behandlingen sätter in efter 2-3 månader.

Behandling av TIH

Vuxna och äldre

Den rekommenderade dosen vid hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium $\geq 12,0$ mg/dl eller $3,0$ mmol/l) är en engångsdos av 4 mg zoledronsyra.

Nedsatt njurfunktion

TIH:

Behandling med Zoledronic Acid Oresund Pharma av patienter med TIH, vilka har gravt nedsatt njurfunktion ska övervägas endast efter värdering av riskerna och fördelarna med behandlingen. I de kliniska studierna har patienter med serumkreatinin >400 $\mu\text{mol/l}$ eller $>4,5$ mg/dl exkluderats. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH) med serumkreatinin <400 $\mu\text{mol/l}$ eller $<4,5$ mg/dl (se avsnitt 4.4).

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser:

När man initierar behandling med Zoledronic Acid Oresund Pharma hos patienter med multipelt myelom eller metastaserande skelettläsioner från solida tumörer, bör serumkreatinin och kreatininclearance (CLcr) kontrolleras. CLcr beräknas från serumkreatinin med hjälp av Cockcroft - Gaults formel. Zoledronic Acid Oresund Pharma rekommenderas inte till patienter, vilka före insättning av behandling har grav nedsättning av njurfunktionen, vilket för denna patientkategori definieras som CLcr <30 ml/min. I kliniska prövningar med zoledronsyra har patienter med serumkreatinin >265 $\mu\text{mol/l}$ eller $>3,0$ mg/dl exkluderats från prövningarna.

Hos patienter med benvävnadsmetastaser som före initiering av behandling har mild till måttligt nedsatt njurfunktion, vilket för denna patientkategori definierades som CLcr $30-60$ ml/min, rekommenderas reducerade doser av Zoledronic Acid Oresund Pharma (se också avsnitt 4.4).

Kreatininclearance vid start (ml/min) dos*	Zoledronic Acid Oresund Pharma rekommenderad
> 60	$4,0$ mg zoledronsyra
$50-60$	$3,5$ mg* zoledronsyra
$40-49$	$3,3$ mg* zoledronsyra
$30-39$	$3,0$ mg* zoledronsyra

*Doserna har kalkylerats under förutsättning att det önskade målet för AUC är $0,66$ (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Den reducerade dosen för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas uppnå samma AUC som den som har setts hos patienter med kreatininclearance på 75 ml/min.

Efter initiering av behandling bör serumkreatinin kontrolleras innan varje dos av Zoledronic Acid Oresund Pharma administreras och uppehåll ska göras i behandlingen om njurfunktionen försämras. I de kliniska prövningarna definierades en försämring av njurfunktionen enligt följande:

- För patienter med normalt kreatininvärde vid start ($<1,4$ mg/dl eller <124 $\mu\text{mol/l}$), en ökning med $0,5$ mg/dl eller 44 $\mu\text{mol/l}$;
- För patienter med abnormt värde vid start ($>1,4$ mg/dl eller >124 $\mu\text{mol/l}$), en ökning med $1,0$ mg/dl eller 88 $\mu\text{mol/l}$.

I de kliniska studierna upptogs behandlingen med zoledronsyra när kreatininnivåerna hade återgått till inom 10% av utgångsvärdet (se avsnitt 4.4). Behandlingen med Zoledronic Acid Oresund Pharma ska återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för zoledronsyra för barn i åldern 1 år till 17 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Intravenös användning.

Zoledronic Acid Oresund Pharma 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, ska ges som engångsdos under åtminstone 15 minuter.

Hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen rekommenderas reducerade doser Zoledronic Acid Oresund Pharma (se avsnitt ”Dosering” ovan och avsnitt 4.4).

För att bereda reducerade doser till patienter med $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min vid start, se tabell 1 nedan. Avlägsna angiven volym av Zoledronic Acid Oresund Pharma lösning från infusionspåsen och ersätt med en motsvarande volym av steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, eller 5 % glukoslösning för injektion.

Tabell 1: Beredning av reducerade doser av Zoledronic Acid Oresund Pharma 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Avlägsna följande mängd av Zoledronic Acid Oresund Pharma infusionsvätska, lösning (ml)	Ersätt med följande volym av steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), eller 5 % glukoslösning för injektion (ml)	Justerad dos (mg zoledronsyra i 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zoledronic Acid Oresund Pharma 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, får inte blandas med andra infusionslösningar utan ska administreras som en engångs intravenös infusion i en separat infusions slang.

Patienter måste hållas väl hydrerade före och efter administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra bisfosfonater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Patienter måste undersökas innan Zoledronic Acid Oresund Pharma administreras för att säkerställa att de är tillräckligt hydrerade.

Övervätskning ska undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Hyperkalcemirelaterade metaboliska standardparametrar, som t.ex. serumnivåerna av kalcium, fosfat och magnesium, måste noga följas efter att behandling med Zoledronic Acid Oresund Pharma inletts. Om hypokalcemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi uppkommer, kan korttidsbehandling behöva insättas. Patienter med obehandlad hyperkalcemi har i allmänhet viss grad av nedsatt njurfunktion, därför bör noggrann kontroll av njurfunktionen övervägas.

Patienter som behandlas med Zoledronic Acid Oresund Pharma bör inte behandlas samtidigt med något annat

läkemedel innehållande zoledronsyra eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel är okända.

Njurinsufficiens

Patienter med diagnosen TIH och tecken på försämring av njurfunktionen bör noggrant utredas med hänsyn tagen till om den tänkbara fördelen uppväger den möjliga risken av behandlingen med zoledronsyra.

I beslutet att behandla patienter med benvävnadsmetastaser för att förebygga skelettrelaterade händelser ska hänsyn tas till att effekten av behandlingen sätter in efter 2-3 månader.

Zoledronsyra har satts i samband med rapporter angående minskad njurfunktion. Faktorer som kan öka risken för försämring inkluderar dehydrering och tidigare förekomst av nedsatt njurfunktion, flera behandlingscykler med zoledronsyra och andra bisfosfonater, likaså användningen av andra nefrotoxiska läkemedel. Även om risken minskar då zoledronsyra administreras i dosen 4 mg under 15 minuter, kan ändå försämring av njurfunktionen inträffa. Försämrade njurfunktion, utveckling till njursvikt och dialys har rapporterats hos patienter efter den initiala dosen eller en engångsdos av 4 mg zoledronsyra. Höjning av serumkreatinin förekommer också hos några patienter vid kronisk administrering av zoledronsyra vid rekommenderade doser för att förebygga skelettrelaterade händelser, även om detta förekommer mindre ofta.

Patienter bör kontrolleras med avseende på serumkreatinin före varje dos av Zoledronic acid Oresund Pharma. Vid start av behandling av patienter med benvävnadsmetastaser samt med samtidig mild och måttlig njurnedsättning, rekommenderas lägre doser av zoledronsyra. Hos patienter som visar prov på försämrade njurfunktion under behandlingen, ska uppehåll göras i behandlingen med zoledronsyra.

Behandlingen med zoledronsyra ska endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet. Behandlingen med Zoledronic Acid Oresund Pharma ska återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

På grund av den möjliga påverkan på njurfunktionen av zoledronsyra samt brist på kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (definierades i kliniska studier som serumkreatinin ≥ 400 mikromol/l eller $\geq 4,5$ mg/dl för patienter med TIH respektive ≥ 265 mikromol/l eller $\geq 3,0$ mg/dl för patienter med cancer och benvävnadsmetastaser) vid start och endast begränsade farmakokinetiska data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion vid start (kreatininclearance < 30 ml/min) kan inte användningen av zoledronsyra rekommenderas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Leverinsufficiens

Då kliniska data endast finns i begränsad omfattning vad gäller patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan inga speciella rekommendationer ges för denna patientkategori.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats som mindre vanligt förekommande i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen hos patienter som får zoledronsyra.

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen, förutom vid medicinska nödsituationer. En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med bisfosfonater hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla ONJ:

- Potensen av bisfosfonaten (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och bisfosfonatens kumulativa dos

- Cancer, komorbida tillstånd (t ex anemi, koagulationsrubbningar, infektion), kortikosteroider, rökning.
- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogeneshämmare (se avsnitt 4.5), strålbehandling mot huvud och hals, kortikosteroider.
- Tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt anpassad tandprotes

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller, och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Zoledronic acid Oresund Pharma. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras endast efter noggrant övervägande och bör undvikas i nära anslutning till zoledronsyraadministrering. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi medföra att tillståndet förvärras. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga data tillgängliga som ger indikation om avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken.

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

Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som har behandlats med zoledronsyra har det under försäljningsperioden rapporterats om svår skelett-, led- och/eller muskelsmärta, vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning. Emellertid har sådana rapporter varit sällan förekommande. Tiden till symtomets uppträdande varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. De flesta patienter erhöll lindring av symtomen efter att behandlingen avbrutits. En undergrupp fick återfall av symtomen då zoledronsyra eller annan bisfosfonat återinsattes.

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 symtom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Hypokalcemi

Hypokalcemi har rapporterats hos patienter som behandlats med zoledronsyra. Hjärtarytmier och neurologiska biverkningar (inklusive krampanfall, domningar och tetani) har rapporterats sekundärt till följd av allvarlig hypokalcemi. Uttalad hypokalcemi som krävt sjukhusvård har rapporterats. I vissa fall kan livshotande hypokalcemi uppträda (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas när zoledronsyra administreras tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka hypokalcemi då de kan ha en synergistisk effekt vilket kan leda till allvarlig hypokalcemi (se avsnitt 4.5). Serumkalcium

skall kontrolleras och hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med zoledronsyra inleds. Patienter skall erhålla adekvant tillägg av kalcium och vitamin D.

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.

Varning avseende hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är nästintill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I kliniska studier har zoledronsyra administrerats samtidigt med vanligt förekommande cytostatika, diuretika, antibiotika och analgetika utan att interaktioner av klinisk betydelse har uppträtt. Zoledronsyra uppvisar ingen märkbar bindning till plasmaproteiner och inhiberar inte humana P450-enzymerna *in vitro* (se avsnitt 5.2), men några regelrätta kliniska interaktionsstudier har inte utförts.

Försiktighet rekommenderas då bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, calcitonin eller loopdiuretika, eftersom dessa medel kan ha en additiv effekt, vilket leder till en lägre nivå av serumkalcium under längre perioder än nödvändigt.

Försiktighet ska iakttas när zoledronsyra används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel. Möjligheten att hypomagnesemi kan utvecklas under behandlingen bör också uppmärksammas.

Hos patienter med multipelt myelom kan risken för nedsatt njurfunktion öka när bisfosfonater används i kombination med talidomid.

Försiktighet ska iaktas när zoledronsyra administreras med antiangiogena läkemedel eftersom en ökad incidens av osteonekros i känen (ONJ) har observerats hos patienter som behandlas med dessa läkemedel samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med zoledronsyra saknas. Djurstudier med zoledronsyra har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Zoledronic Acid Oresund Pharma ska inte användas under graviditet. Kvinnor i fertil ålder bör avrådas från att bli gravida.

Amning

Det är inte känt om zoledronsyra passerar över i bröstmjolk. Zoledronic Acid Oresund Pharma är kontraindicerat hos ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Potentiella oönskade effekter av zoledronsyra på fertilitet av föräldra- och F1-generationen studerades hos råttor. Detta visade förstärkta farmakologiska effekter som ansågs vara relaterade till substansens hämning av kalciummetabolismen i skelett, vilket resulterade i periparturient hypokalcemi, som är en

klasseffekt av bisfosfonater, dystoki och tidigt avslutande av studien. Dessa resultat förhindrade således att en definitiv effekt av zoledronsyra på fertilitet hos människa kunde fastställas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel och somnolens kan ha effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner, varför försiktighet bör iaktas när zoledronsyra används i samband med bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Inom tre dagar efter administrering av zoledronsyra har en akutfasreaktion ofta rapporterats, med symtom inkluderande bensmärta, feber, trötthet, artralgi, myalgi, stelhet och artrit med påföljande ledsvullnad. Dessa symtom är vanligen övergående inom några dagar (se beskrivning av vissa biverkningar).

Följande är de viktiga identifierade riskerna med zoledronsyra inom de godkända indikationerna: Nedsatt njurfunktion, osteonekros i käken, akutfasreaktion, hypokalcemi, förmaksflimmer, anafylaxi, interstitiell lungsjukdom. Frekvenserna för var och en av dessa identifierade risker visas i tabell 2.

Lista med biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, uppräknade i tabell 2, har sammanställts från kliniska prövningar och rapporter efter marknadsföring, huvudsakligen vid kronisk behandling med 4 mg zoledronsyra.

Tabell 2

Biverkningarna är indelade i olika frekvenser med de mest vanliga först, enligt följande: 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).

<i>Blodet och lymfsystemet</i>		
Vanliga:		Anemi
Mindre vanliga:		Trombocytopeni, leukopeni
Sällsynta:		Pancytopeni
<i>Immunsystemet</i>		
Mindre vanliga:		Överkänslighetsreaktioner
Sällsynta:		Angioneurotiska ödem
<i>Psykiska störningar</i>		
Mindre vanliga:		Oro, sömnstörningar
Sällsynta:		Förvirring
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		
Vanliga:		Huvudvärk
Mindre vanliga:		Yrsel, parestesi, smakförändringar (dysgeusi), hypoestesi, hyperestesi, darrningar, somnolens
Mycket sällsynta:		Konvulsioner, hypestesi och tetani (sekundärt till hypokalcemi)
<i>Ögon</i>		
Vanliga:		Konjunktivit
Mindre vanliga:		Dimsyn, sklerit och orbital inflammation
Sällsynta:		Uveit
Mycket sällsynta:		Episklerit

<i>Hjärtat</i>		
Mindre vanliga:		Hypertoni, hypotension, förmaksflimmer, hypotoni ledande till synkope eller cirkulationskollaps
Sällsynta:		Bradykardi, hjärtarytmi (sekundärt till hypokalcemi)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		
Mindre vanliga:		Dyspné, hosta, bronkkonstriktion
Sällsynta:		Interstitiell lungsjukdom
<i>Magtarmkanalen</i>		
Vanliga:		Illamående, kräkningar, minskad aptit
Mindre vanliga:		Diarré, förstoppning, buksmärta, dyspepsi, stomatit, muntorrhet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		
Mindre vanliga:		Klåda, utslag (t.ex. erytematösa och fläckvisa utslag), ökad svettning
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		
Vanliga:		Värk i skelettet, muskelvärk, ledvärk, generell smärta
Mindre vanliga:		Muskelkramper, osteonekros i käken
Mycket sällsynta:		Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning).
<i>Njurar och urinvägar</i>		
Vanliga:		Nedsatt njurfunktion
Mindre vanliga:		Akut njursvikt, hematuri, proteinuri
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		
Vanliga:		Feber, influensaliknande syndrom (inklusive trötthet, stelhet, sjukdomskänsla och rodnad)
Mindre vanliga:		Asteni, perifera ödem, reaktioner vid injektionsstället (t.ex. smärta, irritation, svullnad, skleros), bröstsmärtor, viktökning, anafylaktisk reaktion/chock, urtikaria
Sällsynta:		Artrit och ledsvullnad som ett symtom på akutfasreaktion
<i>Undersökningar</i>		
Mycket vanliga:		Hypofosfatemi
Vanliga:		Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi
Mindre vanliga:		Hypomagnesemi, hypokalemi
Sällsynta:		Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivning av vissa biverkningar

Nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra har associerats med rapporter om nedsatt njurfunktion. I en poolad analys av säkerhetsdata från registreringsstudierna för zoledronsyra för förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser var frekvensen av njurrelaterade oönskade händelser med misstänkt orsakssamband (biverkningar) för zoledronsyra som följer: multipelt myelom (3,2 %), prostatacancer (3,1 %), bröstcancer (4,3 %), lungtumörer och andra solida tumörer (3,2 %). Faktorer som kan öka risken för försämring av njurfunktionen inkluderar dehydrering, redan existerande nedsatt njurfunktion, upprepade behandlingscykler med zoledronsyra eller andra bisfosfonater, liksom samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel eller användning av

kortare infusionstider än rekommenderat. Försämrad njurfunktion, progress mot njursvikt samt dialys har rapporterats hos patienter efter initial dos eller engångsdos av 4 mg zoledronsyra (se avsnitt 4.4).

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros (främst i käkarna) har rapporterats i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, såsom zoledronsyra. Många av dessa patienter hade tecken på lokal infektion, t.ex. osteomyelit, och majoriteten av rapporterna hänför sig till cancerpatienter som har genomgått tandextraktioner eller andra tandkirurgiska ingrepp. Osteonekros i käkarna har flera dokumenterade riskfaktorer, t.ex. cancerdiagnos, samtidig behandling (t.ex. kemoterapi, strålbehandling, kortikosteroider) samt befintliga sjukdomstillstånd (t.ex. anemi, koagulopati, infektion, tidigare sjukdom i munhålan). Även om orsakssambandet inte har fastställts är det rekommenderat att undvika tandkirurgi, eftersom sår läkningen kan förlängas (se avsnitt 4.4).

Förmaksflimmer

I en 3-årig, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie som utvärderade effekten och säkerheten av zoledronsyra 5 mg en gång årligen jämfört med placebo vid behandling av post-menopausal osteoporos (PMO), var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som fick zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer rapporterat som allvarlig biverkan var 1,3 % (51 av 3 862) och 0,6 % (22 av 3 852) hos patienter som fick zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Obalansen som observerades i denna studie har inte observerats i andra studier med zoledronsyra, inklusive de med zoledronsyra 4 mg var tredje till fjärde vecka hos onkologipatienter. Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer i denna enskilda studie är okänd.

Akutfasreaktion

Denna biverkan består av en samling av symtom som inkluderar feber, myalgi, huvudvärk, smärta i extremiteter, illamående, kräkningar, diarré, artralgi och artrit med påföljande ledsvullnad. Tillslags tiden är ≤ 3 dagar efter infusion av Zoledronic Acid Oresund Pharma och reaktionen refereras också genom användning av termerna ”influensaliknande” symtom eller ”post-dos”-symtom.

Atypiska femurfrakturer

Efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats (sällsynt förekommande): Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (klassbiverkning av bisfosfonater).

Hypokalcemirelaterade biverkningar

Hypokalcemi är en viktig fastställd risk för zoledronsyra inom godkända indikationer. Baserat på en genomgång av både kliniska studier och fallrapporter efter godkännandet finns tillräckliga bevis för ett samband mellan behandling med zoledronsyra, rapporterade fall av hypokalcemi och sekundär utveckling av hjärtarytmi. Dessutom ses ett samband mellan hypokalcemi och sekundära neurologiska biverkningar såsom krampanfall, domningar och tetani (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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet av akut intoxikation med zoledronsyra är begränsad. Felaktig administrering av doser upp till 48 mg av zoledronsyra har rapporterats. Patienter som har fått större doser än rekommenderat (se avsnitt 4.2) måste kontrolleras noga, eftersom nedsatt njurfunktion (inklusive njursvikt) och onormala värden av serumelektrolyter (inklusive kalcium, fosfor och magnesium) har observerats. I händelse av kliniskt betydelsefull hypokalcemi bör en intravenös infusion av kalciumglukonat ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08

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

Bisfosfonaternas selektiva effekt på benvävnad grundar sig på deras höga affinitet till mineraliserat ben, men den exakta molekylära mekanism som leder till hämningen av osteoklastaktiviteten är fortfarande inte klarlagd. I långtidsstudier på djur hämmar zoledronsyra benresorptionen utan att ha någon negativ inverkan på benvävnadens bildning, mineralisering eller mekaniska egenskaper.

Förutom att vara en potent hämmare av benresorptionen har zoledronsyra också flera antitumöregenskaper som kan bidra till dess sammantagna effekt vid behandlingen av metastaserande benjukdom. Följande egenskaper har visats i prekliniska studier:

- *In vivo*: Hämning av den osteoklastiska benresorptionen, som ändrar benmärgens mikromiljö och gör att den mindre främjar tillväxt av tumörceller, antiangiogen aktivitet och antismärtaktivitet.
- *In vitro*: Hämning av osteoblasttillväxt, direkt cytostatisk och proapoptotisk aktivitet på tumörceller, synergistisk cytostatisk effekt med andra cancerläkemedel, anti-adhensions-/invasionsaktivitet.

Kliniska studieresultat vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser:

I den första, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien jämfördes zoledronsyra 4 mg med placebo vid prevention av skelettrelaterade händelser (SRE) hos prostatacancerpatienter. Zoledronsyra 4 mg reducerade signifikant andelen patienter som drabbades av åtminstone en skelettrelaterad händelse (SRE), fördröjde mediantiden till första SRE med mer än 5 månader samt minskade den årliga incidensen av händelser per patient. Analys av multipla händelser visade en 36 % riskreduktion i utveckling av SRE hos gruppen med zoledronsyra 4 mg jämfört med placebogruppen. Patienter som erhöll zoledronsyra 4 mg rapporterade mindre ökning av smärta än de som erhöll placebo, och skillnaden nådde signifikans vid 3, 9, 21 och 24 månader. Färre patienter med zoledronsyra 4 mg fick patologiska frakturer. Behandlingseffekterna var mindre uttalade hos patienter med osteosklerotiska lesioner. Effekteresultaten summeras i tabell 3.

I en andra studie, som inkluderade andra solida tumörer än bröstcancer och prostatacancer, reducerade zoledronsyra 4 mg signifikant andelen patienter med en SRE, fördröjde mediantiden till första SRE med mer än 2 månader samt minskade skelettmorbiditetskvoten. Analys av multipla händelser visade en 30,7 % riskreduktion i utvecklingen av SRE i gruppen med zoledronsyra 4 mg jämfört med placebogruppen. Effekteresultaten summeras i tabell 4.

Tabell 3: Effektergebnat (patienter med prostatacancer som får hormonbehandling)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andelen patienter med SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-värde	0,028		0,052		0,119	
Mediantid till SRE (dagar)	488	321	NR	NR	NR	640
p-värde	0,009		0,020		0,055	
Incidensen av SRE per patient	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-värde	0,005		0,023		0,060	
Riskreduktion av förekomsten av multipla händelser ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,002		NA		NA	

* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

** Redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämplig

Tabell 4: Effektergebnat (solida tumörer andra än prostata eller bröstcancer)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Andelen patienter med SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-värde	0,039		0,064		0,173	
Mediantid till SRE (dagar)	236	155	NR	NR	424	307
p-värde	0,009		0,020		0,079	
Incidensen av SRE per patient	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-värde	0,012		0,066		0,099	
Riskreduktion av förekomsten av multipla händelser ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,003		NA		NA	

* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

** Redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämplig

I en tredje randomiserad, dubbelblind fas III-studie där zoledronsyra 4 mg eller 90 mg pamidronat administrerades var tredje till var fjärde vecka jämfördes patienter med multipelt myelom eller bröstcancer med minst en benvävnadslesion. Resultaten visade att zoledronsyra 4 mg hade en jämförbar effekt med pamidronat 90 mg vid prevention av SRE:er. Analys av multipla händelser avslöjade en signifikant riskreduktion på 16 % hos patienter som behandlades med zoledronsyra 4 mg jämfört med patienter som erhöLL pamidronat. Effektergebnaten summeras i tabell 5.

Tabell 5: Effektnyttresultat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	Zoledronsyra 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsyra 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsyra 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andelen patienter med SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-värde	0,198		0,653		0,037	
Mediantid till SRE (dagar)	376	356	NR	714	NR	NR
p-värde	0,151		0,672		0,026	
Incidensen av SRE per patient	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-värde	0,084		0,614		0,015	
Riskreduktion av förekomsten av multipla händelser ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,030		NA		NA	

* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

** Redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR Ej uppnådd

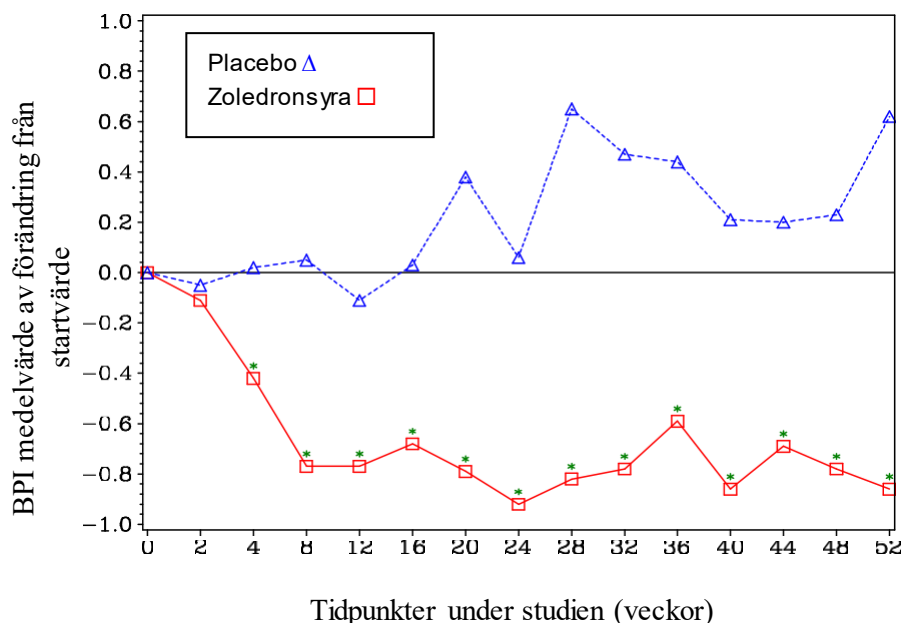
NA Ej tillämplig

Zoledronsyra 4 mg studerades också i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad prövning med 228 patienter med dokumenterade skelettmetastaser från bröstcancer för att värdera effekten av 4 mg zoledronsyra vid skelettrelaterade händelser (SRE)-kvoten, beräknad som det totala antalet SRE (exkluderande hyperkalemi och justerat för tidigare fraktur), dividerat med den totala riskperioden. Patienterna erhöll antingen 4 mg zoledronsyra eller placebo var fjärde vecka under ett år. Patienterna var jämnt fördelade mellan den zoledronsyrabehandlade gruppen och placebogruppen.

SRE-kvoten (händelser/person/år) var 0,628 för zoledronsyra och 1,096 för placebo. Andelen patienter med åtminstone en SRE (förutom hyperkalcemi) var 29,8 % i den zoledronsyrabehandlade gruppen jämfört med 49,6 % i placebogruppen ($p=0,003$). Mediantiden till början av första SRE nåddes inte i den zoledronsyrabehandlade gruppen vid slutet av studien och denna var signifikant förlängd jämfört med i placebogruppen ($p=0,007$). Zoledronsyra 4 mg minskade risken för SRE med 41 % i en multipel event analys (relativa risken =0,59, $p=0,019$) jämfört med placebo.

I den zoledronsyrabehandlade gruppen sågs en statistiskt signifikant förbättring i skattningen av smärta (enligt skalan Brief Pain Inventory, BPI) efter 4 veckor och vid varje efterföljande tidpunkt under studien, jämfört med i placebogruppen (figur 1). Smärtskattningen för zoledronsyra var konsekvent under startvärdet och smärtminskningen åtföljdes av en tendens till lägre skattning avseende förbrukning av smärtstillande läkemedel.

Figur 1. Medelvärde av förändringar från startvärdet i BPI skalan. Statistiskt signifikanta skillnader är markerade (*p<0,05) för jämförelse mellan behandlingar (zoledronsyra vs. placebo)



Kliniska studieresultat vid behandling av TIH

Kliniska studier av tumörinducerad hyperkalcemi (TIH) visade att effekten av zoledronsyra karakteriseras av en minskning av kalcium i serum och av utsöndringen av kalcium i urinen. I dosfinnande fas I-studier av patienter med mild till moderat tumörinducerad hyperkalcemi (TIH), var de effektiva doser som testades i det ungefärliga intervallet 1,2-2,5 mg

I syfte att utvärdera effekterna av 4 mg zoledronsyra kontra pamidronat (90 mg), sammanställdes resultaten av två pivotala multicenterstudier avseende patienter med TIH i en i förväg planerad analys. Det förelåg en snabbare normalisering av korriberat serumkalcium dag 4 för 8 mg zoledronsyra och dag 7 för både 4 mg och 8 mg zoledronsyra. Följande frekvenser av behandlingssvar observerades:

Tabell 6: Andel med fullständigt behandlingssvar, fördelade per dag, i de kombinerade TIH-studierna.

	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zoledronsyra 4 mg (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Zoledronsyra 8 mg (N=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

* p-värdena anges i förhållande till pamidronat.

Mediantiden normokalcemi var 4 dagar. Mediantiden fram till recidiv (förnyad ökning av albuminkorriberat serumkalcium $\geq 2,9$ mmol/l) var 30 till 40 dagar för patienter som behandlats med zoledronsyra, mot 17 dagar för dem som behandlats med pamidronat 90 mg (p-värden: 0,001 för 4 mg och 0,007 för 8 mg zoledronsyra). Det förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de båda doseringarna av zoledronsyra.

69 patienter, som efter kliniska studier fick återfall eller var behandlingsresistenta mot startbehandlingen (zoledronsyra 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg) erhöll förnyad behandling med zoledronsyra 8 mg. Andelen patienter som svarade på den andra behandlingen uppgick till 52 %. Eftersom de patienter som erhöll förnyad behandling endast behandlades med dosen 8 mg, finns det inga data tillgängliga som tillåter jämförelse med dosen 4 mg zoledronsyra.

I kliniska studier av patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH) var den totala säkerhetsprofilen bland de tre behandlingsgrupperna (zoledronsyra 4 och 8 mg samt pamidronat 90 mg) lika med avseende på typ och allvarlighetsgrad av biverkningar.

Pediatrik population

Resultat av kliniska studier vid behandling av svår osteogenesis imperfecta hos pediatrika patienter från 1 till 17 års ålder.

Effekten av intravenös zoledronsyra vid behandling av pediatrika patienter (ålder från 1 till 17 år) med svår osteogenesis imperfecta (typ I, III och IV) jämfördes med intravenöst pamidronat i en internationell, randomiserad, öppen multicenterstudie med 74 respektive 76 patienter i varje behandlingsgrupp. Behandlingsperioden var 12 månader, vilken föregicks av 4 till 9 veckors screeningperiod där vitamin D och tillägg av elementärt kalcium gavs i åtminstone 2 veckor. I det kliniska programmet erhöll patienter i åldern 1 till <3 år 0,025 mg/kg zoledronsyra (upp till en maximal engångsdos på 0,35 mg) var tredje månad och patienterna från 3 till 17 år erhöll 0,05 mg/kg zoledronsyra (upp till en maximal engångsdos på 0,83 mg) var tredje månad. En förlängningsstudie genomfördes för att undersöka den allmänna säkerheten och njursäkerheten på lång sikt av zoledronsyra administrerat en eller två gånger per år under den förlängda 12 månaders behandlingen hos barn, vilka hade fullföljt ett års behandling med antingen zoledronsyra eller pamidronat i huvudstudien.

Studiens primära mät punkt var procentuell ändring från startvärdet för bentäthet (BMD) i ländryggen efter 12 månaders behandling. Den estimerade effekten av behandling med avseende på BMD var jämförbar, men studiens design var inte tillräckligt robust för att med non-inferiority-analys påvisa effekt med zoledronsyra. Framförallt sågs inget tydligt bevis för effekt på incidensen av frakturer eller på smärta. Biverkningar i form av frakturer i rörbenen i de nedre extremiteterna rapporterades hos ungefär 24 % (femur) och 14 % (tibia) av de zoledronsyra behandlade patienterna jämfört med 12 % och 5 % hos de pamidronatbehandlade patienterna med svår osteogenesis imperfecta, oavsett sjukdomstyp och orsakssamband. Totala incidensen av frakturer var dock jämförbara mellan de zoledronsyra behandlade patienterna och de pamidronatbehandlade patienterna: 43 % (32/74) jämfört med 41 % (31/76). Att tolka risken för fraktur försvåras av det faktum att frakturer är vanliga hos patienter med svår osteogenesis imperfecta, som en del av sjukdomsprocessen.

Typen av biverkningar som har observerats i denna population liknade de som tidigare setts hos vuxna med avancerade maligniteter, som involverar benvävnaden (se avsnitt 4.8). Biverkningarna är ordnade efter frekvens och presenteras i tabell 7. Följande klassifikation används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 7: Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta¹

<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga:	Huvudvärk
<i>Hjärtat</i>	Vanliga:	Takykardi
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga:	Nasofaryngit

Magtarmkanalen	Mycket vanliga: Vanliga:	Kräkningar, illamående Magsmärtor
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga:	Smärta i armar och ben, artralgi, muskuloskeletal smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga: Vanliga:	Pyrexia, trötthet Akutfasreaktion, smärta
Undersökningar	Mycket vanliga: Vanliga:	Hypokalcemi Hypofosfatemi

¹ Biverkningar med en frekvens <5 % värderades medicinskt och det visades att dessa fall stämmer överens med den väletablerade säkerhetsprofilen för zoledronsyra (se avsnitt 4.8)

Hos barn med svår osteogenesis imperfecta, verkar det finnas ett samband med zoledronsyra och mer uttalade risker för akutfasreaktioner, hypokalcemi och oförklarad takykardi vid jämförelse med pamidronat, men skillnaden minskar efter påföljande infusioner.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet innehållande zoledronsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av tumörinducerad hyperkalcemi och förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Efter påbörjande av infusion med zoledronsyra ökar plasmakoncentrationen av zoledronsyra snabbt och uppnår sin topp vid slutet av infusionsperioden. Därefter följer en snabb nedgång till <10 % av toppvärdet efter 4 timmar och <1 % av toppvärdet efter 24 timmar. En utdragen period följer med mycket låga koncentrationer, ej överstigande 0,1 % av toppvärdet innan den andra infusionen av zoledronsyra dag 28.

Intravenöst administrerad zoledronsyra uppvisar en plasmakoncentrations/tidskurva med tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med α - och β -halveringstider på 0,24 respektive 1,87 timmar följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar. Det skedde ingen ackumulation av zoledronsyra i plasma efter flergångsdoser av zoledronsyra givet var tjugoåttonde dag. 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. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Totalt clearance är $5,04 \pm 2,5$ l/timme, oberoende av dosen och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronatkoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

Den interindividuella variabiliteten för de farmakokinetiska parametrarna är hög hos patienter, vilket också noterats för andra bisfosfonater.

Det finns inga farmakokinetiska data beträffande behandling med zoledronsyra av patienter med hyperkalcemi eller leverinsufficiens. Zoledronsyra hämmar inte humana P450-enzymers *in vitro* och uppvisar ingen biotransformation. I djurstudier återfanns <3 % av den administrerade dosen i feces, vilket tyder på att leverfunktionen inte spelar någon betydande roll i zoledronsyras farmakokinetik.

Njurclearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där njurclearance motsvarar 75 ± 33 % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på 84 ± 29 ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 cancerpatienter som studerades. Med populationsanalys visades att för en patient med kreatininclearance 20 ml/min (gravt nedsatt njurfunktion) eller 50 ml/min (måttlig nedsättning) motsvaras det uppskattade clearancevärdet för zoledronsyra av 37 % respektive 72 % av värdet för en patient med kreatininclearance på 84 ml/min. Endast begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med grav njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min).

I en *in vitro*-studie uppvisade zoledronsyra låg affinitet till de cellulära komponenterna i humant blod, med ett genomsnittligt förhållande blod-/plasmakoncentration av 0,59 inom ett koncentrations spann av 30 ng/ml till 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindningsgraden är låg, den obundna fraktionen sträcker sig från 60% vid 2 ng/ml till 77% vid 2000 ng/ml zoledronsyra.

Särskilda populationer

Pediatriska patienter

Begränsade farmakokinetikdata hos barn med svår osteogenesis imperfecta indikerar att farmakokinetiken av zoledronsyra hos barn i åldern 3 till 17 år liknar den hos vuxna vid liknande mg/kg-dosnivåer. Ålder, kroppsvikt, kön och kreatininclearance verkar inte påverka den systemiska exponeringen av zoledronsyra.

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.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Zoledronsyra tolererades väl när det administrerades subkutant till råttor och intravenöst till hundar i doser på upp till 0,02 mg/kg dagligen i 4 veckor. Administrering av 0,001 mg/kg/dag subkutant till råttor och 0,005 mg/kg intravenöst varannan till var tredje dag till hundar i upp till 52 veckor tolererades också väl.

Det vanligaste fyndet i studier med upprepad dosering var en ökning av primär spongiosa i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande aktivitet.

Säkerhetsmarginalerna för påverkan på njurarna vid upprepad parenteral långtidsbehandling var små, men vid behandling med engångsdos (1,6 mg/kg) och vid upprepad dosering (0,06–0,6 mg/kg/dag), sågs inte någon njurpåverkan. Denna dosering är lika med eller högre än de terapeutiska doser som är avsedda att administreras till patienter. Långtidsbehandling med upprepade doser, omfattande de högsta doserna som är avsedda att ges till människa gav upphov till toxikologiska effekter i andra organ som magtarmkanalen, levern, mjälten, lungorna och vid injektionsställena.

Reproduktionstoxicitet

Zoledronsyra var teratogent på råtta vid subkutana doser $\geq 0,2$ mg/kg. På kanin observerades ingen teratogenicitet eller fetotoxicitet, men däremot konstaterades maternell toxicitet. Försvårad förlossning observerades vid den lägsta dosen (0,01 mg/kg kroppsvikt) i djurförsök på råtta.

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 (E421)

Natriumcitrat (E331)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte komma i kontakt med någon lösning som innehåller kalcium och det får inte blandas eller ges intravenöst med något annat läkemedel i samma infusions slang.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad infusionspåse: 3 år.

Efter första öppnandet: Ur mikrobiologisk synpunkt bör infusionslösningen användas omgående. Om användning inte sker omgående, är förvaringstider och förvaringsvillkoren innan administrering användarens ansvar och skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C – 8°C. Den kylda lösningen skall sedan återfå rumstemperatur innan administrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Den öppnade infusionspåsen kräver inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zoledronic Acid Oresund Pharma finns som en lösning i en genomskinlig, ofärgad infusionspåse av plast (polyolefin). En infusionspåse innehåller 100 ml lösning.

Zoledronic Acid Oresund Pharma tillhandahålls i förpackningar som innehåller 1 infusionspåse.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ytterligare information om hantering av Zoledronic Acid Oresund Pharma, inklusive riktlinjer för beredning av reducerade doser vid användning av infusionspåse med färdigberedd Zoledronic Acid Oresund Pharma, finns i avsnitt 4.2.

Aseptisk teknik måste följas under beredningen av infusionen. Endast för engångsbruk.

Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning ska användas.

Hälso- och sjukvårdspersonal tillråds att inte kassera oanvänd Zoledronic Acid Oresund Pharma via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Øresund Pharma ApS
Dronningens Tværgade 9
DK-1302 Köpenhamn K
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33090

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-11-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.03.2022