

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic Acid Aristo 5 mg/100 ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pussi liuosta sisältää tsoledronihappomonohydraattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa tsoledronihappoa. Tämä lääkevalmiste sisältää 2,2–3,1 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pagetin luutaudin hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen Zoledronic Acid Aristo -valmisteen antoa. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) tai diureettihoitoa saavilla potilailla.

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Zoledronic Acid Aristo -hoidon yhteydessä.

Pagetin luutauti

Pagetin luutautia hoidettaessa Zoledronic Acid Aristo -valmistetta saa määrätä vain Pagetin luutaudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Suositeltu annos on yksi 5 mg:n Zoledronic Acid Aristo -infuusio laskimoon. Erityisesti suositetaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan Zoledronic Acid Aristo -valmisteen annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hoidon uusiminen Pagetin luutautia sairastavilla potilailla: Hoitovasteen saavuttaneilla potilailla ensimmäistä Zoledronic Acid Aristo -hoitoa seuraa pitkä remissiovaihe. Uusintahoitona annetaan 5 mg:n lisäinfuusio Zoledronic Acid Aristo -valmistetta laskimoon vuoden kuluttua ensimmäisestä hoidosta tai myöhemmin niille potilaille, joiden tauti uusiutuu. Pagetin taudin uusintahoidosta on rajallisesti tietoa (ks. kohta 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Zoledronic Acid Aristo on vasta-aiheinen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 35 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät henkilöt (≥ 65-vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

Zoledronic Acid Aristo -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic Acid Aristo (5 mg 100 ml:ssa käyttövalmista infuusionestettä) annetaan tasaisella nopeudella käyttäen infuusiolitikua. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Tietoa Zoledronic Acid Aristo -infuusiosta, ks. kohta 6.6.

Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan tsoledronihapolla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bisfosfonaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaan hypokalsemia (ks. kohta 4.4).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma on < 35 ml/min (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaistoiminta

Zoledronic Acid Aristo on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min), sillä tässä potilasryhmässä on kohonnut munuaisten toimintahäiriön riski.

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

Seuraavat varotoimenpiteet tulee ottaa huomioon munuaishaittojen riskin vähentämiseksi:

- Kreatiniinipuhdistuma lasketaan todellisen painon mukaan Cockcroft-Gaultin kaavalla ennen jokaista Zoledronic Acid Aristo -annosta.
- Ohimenevä seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Seerumin kreatiniinipitoisuuden seuranta tulisi harkita korkean riskin potilaille.
- Zoledronic Acid Aristo -valmistetta on käytettävä varoen samanaikaisesti muiden munuaistoimintaan mahdollisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).
- Potilaiden, erityisesti iäkkäiden potilaiden ja niiden, jotka saavat diureetteja, tulee olla asianmukaisesti nesteytettyjä ennen Zoledronic Acid Aristo -hoidon aloittamista.
- Zoledronic Acid Aristo -valmisteen kerta-annos ei saa ylittää 5 mg:aa ja infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia (ks. kohta 4.2).

Hypokalsemia

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

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

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Zoledronic Acid Aristo -hoidon yhteydessä. Lisäksi erityisesti suositellaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan Zoledronic Acid Aristo -valmisteen annon jälkeen (ks. kohta 4.2).

Potilaiden tulee olla tietoisia hypokalsemian oireista ja heitä tulee riittävästi kliinisesti seurata riskijakson aikana. Seerumin kalsiumpitoisuuden mittausta suositellaan Pagetin luutautia sairastaville potilaille ennen Zoledronic Acid Aristo -infuusion antamista.

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

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet tsoledronihappoa osteoporoosin hoitoon (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittaminen tai uusiminen tulee siirtää myöhemmäksi potilailla, joilla on suun pehmytkudoksessa vaurioita, jotka eivät ole parantuneet. Potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, suositellaan hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla ja yksilöllistä hyöty-haitta-arviota ennen Zoledronic Acid Aristo -hoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

- Luun resorptiota estävän lääkkeen voimakkuusluokka (mitä tehokkaampi aine, sitä suurempi riski), antoreitti (suurempi riski parenteraalisen antotavan yhteydessä) ja luun resorptiota estävän lääkkeen kumulatiivinen annos.
- Syöpä, muut sairaudet (esim. anemia, hyytymishäiriö, infektio), tupakointi.
- Samanaikaiset hoidot: kortikosteroidit, kemoterapia, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito.
- Huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, huonosti istuvat hammasproteesit, aiempi hammassairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaan poistot.

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, haavaumien parantumattomuudesta tai eritevuodosta. Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa varoen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa tulee välttää.

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

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikkeittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin

alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidon saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissäätöksen 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 epätäydellisen murtuman varalta.

Yleistä

Hoidon jälkeisten oireiden ilmaantuvuutta Zoledronic Acid Aristo -valmisteen antoa seuraavien kolmen päivän aikana voidaan vähentää antamalla potilaalle parasetamolia tai ibuprofeenia pian Zoledronic Acid Aristo -valmisteen jälkeen.

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

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

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole tehty. Tsoledronihappo ei metaboloitu systeemisesti eikä se vaikuta ihmisen sytokromi P450 -entsyymeihin *in vitro* (ks. kohta 5.2). Koska tsoledronihappo sitoutuu vain vähäisessä määrin plasman proteiineihin (noin 43–55 %), runsaasti proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

Tsoledronihappo eliminoiduu erittymällä munuaisten kautta. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Zoledronic Acid Aristo -valmistetta yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat vaikuttaa merkittävästi munuaisten toimintaan (esim. aminoglykosidit tai diureetit, jotka saattavat aiheuttaa kuivumista) (ks. kohta 4.4).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Zoledronic Acid Aristo on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Ei ole olemassa riittäviä tietoja tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet tsoledronihapolla osoittavat reproduktiivista toksisuutta mukaan lukien epämuodostumat (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

Zoledronic Acid Aristo on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittykö tsoledronihappo ihmisen rintamaitoon.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Zoledronic Acid Aristo -valmistetta ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 1

<i>Infektiot</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	Influenssa, nenänielun tulehdus
<i>Veri ja imukudos</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	Anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Tuntematon**</i>	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien harvinaisissa tapauksissa bronkokonstriktio, nokkosihottuma ja angioedeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Yleiset</i>	Hypokalsemia*
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ruokahalun heikentyminen

Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus
Hermosto	<i>Yleiset</i>	Päänsärky, heitehuimaus
	<i>Melko harvinaiset</i>	Letargia, parestesiat, uneliaisuus, vapina, pyörtäminen, makuhäiriö
Silmät	<i>Yleiset</i>	Silmän verekkyy
	<i>Melko harvinaiset</i>	Sidekalvotulehdus, silmäkipu
	<i>Harvinaiset</i>	Uveiitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikalvotulehdus
	<i>Tuntematon**</i>	Skleriitti ja orbitaalinen tulehdus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinaiset</i>	Kiertohuimaus
Sydän	<i>Yleiset</i>	Eteisvärinä
	<i>Melko harvinaiset</i>	Sydämentykytys
Verisuonisto	<i>Melko harvinaiset</i>	Hypertensio, punastuminen
	<i>Tuntematon**</i>	Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	<i>Melko harvinaiset</i>	Yskä, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleiset</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
	<i>Melko harvinaiset</i>	Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, ruokatorven refluksitauti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatulehdus [#]
Iho ja ihonalainen kudokos	<i>Melko harvinaiset</i>	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleiset</i>	Lihaskipu, nivelkipu, luukipu, selkäkipu, raajakipu
	<i>Melko harvinaiset</i>	Niskakipu, muskuloskeletaalin jäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristukset, olkapääkipu, muskuloskeletaalin rintakipu, muskuloskeletaalin kipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus, lihasheikkous
	<i>Harvinaiset</i>	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat [†] (bisfosfonaattien luokkavaikutus)
	<i>Hyvin harvinaiset</i>	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)

	<i>Tuntematon**</i>	Leuan osteonekroosi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinaiset</i>	Veren kreatiniiniarvojen kohoaminen, tiheävirtsaus (pollakisuria), proteinuria
	<i>Tuntematon**</i>	Munuaisten toiminnan heikkeneminen. Dialyysia vaativaa tai kuolemaan johtaneita munuaisten toimintahäiriöitä on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautia tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkkeiden tai diureettien samanaikainen käyttö, tai joilla on esiintynyt kuivumista infuusion annon jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleiset</i>	Kuume
	<i>Yleiset</i>	Flunssankaltaiset oireet, vilunväreet, väsymys, heikotus, kipu, huonovointisuus, infuusiokohdan reaktio
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ääreisosien turvotus, jano, akuutin vaiheen reaktio, ei-sydänperäinen rintakipu
	<i>Tuntematon**</i>	Kuivuminen liittyen annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin
Tutkimukset	<i>Yleiset</i>	C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen
	<i>Melko harvinaiset</i>	Veren kalsiumpitoisuuden väheneminen
<p># Havaittu potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti glukokortikosteroideja. * Yleinen vain Pagetin luutaudissa. ** Perustuu markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin. Saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin. † Havaittu markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista.</p>		

Tiettyjen hättävien vaikutusten kuvaus

Eteisvärinä

HORIZON-nimisessä keskeisessä murtumatutkimuksessa [Pivotal Fracture Trial; PFT] (ks. kohta 5.1) eteisvärinän kokonaisesiintyvyys oli tsoledronihappoa saaneilla potilailla 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavia eteisvärinähaittatapahtumia esiintyi useammin tsoledronihappoa saaneilla potilailla (1,3 %) (51/3 862) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (0,6 %) (22/3 852). Eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen taustalla olevaa mekanismia ei tunneta.

Osteoporoositutkimuksissa (PFT, HORIZON – Murtumien uusiutumistutkimus [Recurrent Fracture Trial; RFT]) eteisvärinän yhteenlaskettu kokonaisesiintyvyys oli samaa luokkaa tsoledronihapporyhmässä (2,6 %) ja lumelääkeryhmässä (2,1 %). Vakavien eteisvärinähaittatapahtumien yhteenlasketut esiintyvyydet olivat 1,3 % tsoledronihapporyhmässä ja 0,8 % lumelääkeryhmässä.

Luokkavaikutukset:

Munuaisten vajaatoiminta

Tsoledronihapon käyttöön on liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, joka on ilmentynyt munuaistoiminnan heikentymisenä (seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen) ja harvinaisissa tapauksissa akuuttina

munuaisten vajaatoimintana. Munuaisten vajaatoimintaa on todettu tsoledronihapon annon jälkeen, erityisesti potilailla, joilla jo ennestään on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla oli ylimääräisiä riskitekijöitä (esim. korkea ikä, kemoterapiaa saavat syöpäpotilaat, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, diureettien samanaikainen käyttö, vaikea-asteinen kuivuminen) ja joista valtaosa sai 4 mg:n annoksen 3–4 viikon välein, mutta sitä on todettu myös yhden antokerran jälkeen.

Kreatiniinipuhdistuman muutokset (arvot mitattiin kerran vuodessa ennen lääkkeenantoa) ja munuaisten toimintahäiriöiden ja vajaatoiminnan esiintyvyydet tsoledronihapporyhmässä ja lumeryhmässä olivat verrannollisia kolmen vuoden tutkimusjakson ajan kliinisissä osteoporoositutkimuksissa. 1,8 %:lla tsoledronihappohoitoa saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ilmeni 10 vuorokauden sisällä ohimenevää seerumin kreatiniiniarvojen nousua.

Hypokalsemia

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

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

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

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

Paikallisreaktiot

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

Leuan osteonekroosi

Potilailla, jotka ovat olleet enimmäkseen syöpäpotilaita ja jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten tsoledronihappo, on raportoitu leuan osteonekroositapauksia (ks. kohta 4.4). Eräässä laajassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 7 736 potilasta, todettiin leuan osteonekroosia yhdellä tsoledronihappoa saaneella potilaalla ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla. Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu tsoledronihapon markkinoille tulon jälkeen.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Typeä sisältäviin bisfosfonaatteihin kuuluva tsoledronihappo vaikuttaa ensisijaisesti luuhun. Se estää osteoklastien välittämää luun resorptiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bisfosfonaattien selektiivinen vaikutus luuhun perustuu niiden voimakkaaseen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun.

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

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

Kliininen teho Pagetin luutaudin hoidossa

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

Kahdessa kuuden kuukauden pituisessa tutkimuksessa verrattiin 5 mg:n tsoledronihappo-kertainfuusiota risedronaattiin, jota annettiin 30 mg päivittäin kahden kuukauden ajan. Kuuden kuukauden jälkeen tsoledronihapon terapeuttinen vaste oli 96 % (169/176) ja seerumin alkalisien fosfataasin arvojen (S-AFOS:in) normalisoituminen 89 % (156/176), risedronaatin vastaavien lukujen ollessa 74 % (127/171) ja 58 % (99/171) (kaikki $p < 0,001$).

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

Potilaat, joilla vaste todettiin kuuden kuukauden perustutkimuksen päätyttyä, saattoivat osallistua jatkotutkimukseen. Tsoledronihapolla hoidetuista potilaista 153 ja risedronaatilla hoidetuista potilaista 115 osallistuivat jatkoseurantatutkimukseen. Annon jälkeisten 3,8 vuoden seurannan keskiarvot osoittavat, että niiden potilaiden osuus, jotka lopettivat seurantatutkimuksen jatko-osan uusintahoidon vuoksi (kliiniseen arvioon perustuen) oli korkeampi risedronaatilla hoidetuilla potilailla (48 potilasta, tai 41,7 %) verrattuna tsoledronihapolla hoidettuihin potilaisiin (11 potilasta, tai 7,2 %). Keskimääräinen aika ensimmäisestä hoidosta seurantatutkimuksen jatko-osan lopettamiseen Pagetin luutaudin uusintahoidon vuoksi oli pidempi tsoledronihapolla (7,7 vuotta) kuin risedronaatilla (5,1 vuotta) hoidetuilla potilailla.

Kuudella potilaalla, jotka saavuttivat terapeuttisen hoitovasteen 6 kuukautta tsoledronihappohoidon jälkeen ja jotka myöhemmin kokivat taudin uusiutumisen seurantajakson jatko-osan aikana, uusintahoido tsoledronihapolla toteutettiin keskimäärin 6,5 vuotta ensimmäisen hoidon jälkeen. Viidellä kuudesta potilaasta oli S-AFOS viitealueen sisällä 6 kuukauden kohdalla (viimeinen eteenpäin viety seuranta; Last Observation Carried Forward, LOCF).

Luun histologia määritettiin seitsemältä Pagetin luutautia sairastavalta potilaalta kuuden kuukauden hoidon jälkeen annoksella 5 mg tsoledronihappoa. Luubiopsioissa luut osoittautuivat normaaleiksi eikä niissä todettu luun uudelleen muovautumisen heikkenemistä eikä mineralisaatiohäiriötä. Tulokset olivat yhteneväiset luun aineenvaihdunnan normalisoitumista kuvaavien biokemiallisten merkkiaineiden kanssa.

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Jakautuminen

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

Eliminaatio

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

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole tehty tsoledronihapolla. Koska tsoledronihapon metaboloitumista ei tapahdu ihmisillä ja aineella on todettu olevan vähän tai ei lainkaan tehoa suoraan vaikuttavana ja/tai irreversiibelinä metaboliasta riippuvaisena P450-entsyymin estäjänä, on epätodennäköistä, että tsoledronihappo vähentäisi sytokromi P450-entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien aineiden puhdistumaa. Tsoledronihappo sitoutuu vain vähäisessä määrin plasman proteiineihin (noin 43–55 %) ja sitoutuminen on riippumaton tsoledronihappopitoisuudesta. Tästä syystä runsaasti proteiineihin sitoutuvien lääkeaineiden syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

Erityisryhmät (ks. kohta 4.2)

Munuaisten vajaatoiminta

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa, munuaispuhdistuman ollessa 75 ± 33 % kreatiniinipuhdistumasta. Keskiarvo 64 tutkitulla potilaalla oli 84 ± 29 ml/min (vaihteluväli 22–143 ml/min). Lievässä ja keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa todetut pienet 30–40 %:n nousut $AUC_{(0-24h)}$ -arvoissa normaaliin munuaisten toimintaan verrattuna ja se, että lääke ei kerry toistuvissa annoksissa munuaisten toiminnasta riippumatta, viittaavat siihen, että lievässä ($Cl_{cr}=50-80$ ml/min) ja keskivaikeassa (kreatiniinipuhdistuma 35 ml/min asti) munuaisten vajaatoiminnassa tsoledronihapon annosta ei tarvitse muuttaa. Tsoledronihappo on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min), sillä tässä potilasryhmässä on kohonnut munuaisten toimintahäiriön riski.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

Lisääntymistoksisuus

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

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

Natriumsitraatti (E331)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmiste ei saa joutua kosketuksiin kalsiumia sisältävien luosten kanssa. Zoledronic Acid Aristo -valmistetta ei saa sekoittaa tai antaa laskimoon muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pussi: 3 vuotta

Pussin avaamisen jälkeen valmiste on käytettävä heti mikrobiologisen kontaminaation välttämiseksi. 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 (pakkauskoot)

Zoledronic Acid Aristo 5 mg/100 ml on käyttövalmis liuos, joka on pakattu 100 ml:n polyolefiinipusseihin. Sitä on saatavana yhden pussin yksikköpakkauksina.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Vain kirkasta ja hiukkasia sisältämätöntä liuosta, jonka väri ei ole muuttunut, saa käyttää.

Kylmässä säilytetyn liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berliini
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33091

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.10.2018