

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic Acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml infuusiokonsentraattia sisältävä injektiopullo sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 4 mg:aa tsoledronihappoa.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 0,8 mg:aa tsoledronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

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 Fresenius Kabi -valmistetta.

Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmisteella hoidettaville potilaille on annettava valmisteeseen pakkausseloste ja potilaan muistutuskortti.

Annostus

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

Aikuiset ja iäkkäät

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

Potilaille pitää 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

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 Fresenius Kabi -hoitoa voidaan harkita vain hoidon riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 400 mikromol/l tai $> 4,5$ mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin 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 ehkäisyyn potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä:

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

Potilaille, joilla on luometastaaseja ja ennen hoidon aloittamista lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seuraavia Zoledronic Acid Fresenius Kabi -annoksia. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr 30–60 ml/min (ks. myös kohta 4.4):

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittelutu Zoledronic Acid Fresenius Kabi -annos*
> 60	4,0 mg tsoledronihappoa
50–60	3,5 mg* tsoledronihappoa
40–49	3,3 mg* tsoledronihappoa
30–39	3,0 mg* tsoledronihappoa

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

Hoidon aloituksen jälkeen: seerumin kreatiniini on mitattava ennen jokaista tsoledronihappoannosta ja hoito pitää keskeyttää, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Kliinisissä tutkimuksissa munuaistoiminnan heikentyminen määriteltiin seuraavasti:

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

Kliinisissä tutkimuksissa tsoledronihappohoito aloitettiin uudestaan vain, jos kreatiniiniarvot palautuivat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista (ks. kohta 4.4). Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoito pitää aloittaa uudestaan samalla annoksella, jota annettiin ennen hoidon keskeyttämistä.

Pediatriset potilaat

Tsoledronihapon turvallisuutta ja tehoa 1–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic Acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, joka on edelleen laimennettu 100 ml:aan nestettä (ks. kohta 6.6), pitää antaa vähintään 20 minuuttia kestäväenä kerta-annosinfuusiona laskimoon.

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

Pienennettyjen Zoledronic Acid Fresenius Kabi -annosten valmistusohjeet

Vedä ruiskuun tarvittava tilavuus konsentraattia seuraavasti:

- 4,4 millilitraa 3,5 mg:n annosta varten
- 4,1 millilitraa 3,3 mg:n annosta varten
- 3,8 millilitraa 3,0 mg:n annosta varten

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Ruiskuun vedetty määrä infuusiokonsentraattia on edelleen laimennettava 100 ml:lla steriiliä 9 mg/ml (0,9 % w/v) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 % w/v) glukoosiliuosta. Annos pitää antaa vähintään 20 minuutin kestoisena kertainfuusiona laskimoon

Zoledronic Acid Fresenius Kabi -konsentraattia ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältävien infuusionesteiden, kuten Ringer-laktaatin kanssa, ja se pitää antaa kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua.

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen ja jälkeen Zoledronic Acid Fresenius Kabi -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 Fresenius Kabi -valmisteen antoa potilaat täytyy tutkia riittävän nesteytyksen varmistamiseksi.

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

Hyperkalsemiaan liittyviä metabolisia peruslaboratorioarvoja, kuten seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumpitoisuutta pitää seurata huolellisesti Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoidon aloittamisen jälkeen. Lyhytaikainen tukihoido voi olla tarpeen hypokalsemian, hypofosfatemian tai hypomagnesemian ilmetessä. Hoitamattomien hyperkalsemiapotilaiden munuaisten toiminta on yleensä jonkin verran heikentynyt, minkä vuoksi on harkittava munuaisten toiminnan huolellista seurantaa.

Osteoporoosin ja Pagetin luutaudin hoitoon on olemassa muita zoledronihappoa vaikuttavana aineenaan sisältäviä lääkevalmisteita. Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoitoa saavia potilaita ei samanaikaisesti pidä hoitaa tämänkaltaisilla lääkkeillä tai muilla bisfosfonaateilla, sillä näiden aineiden yhteenlaskettua vaikutusta ei tunneta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavat potilaat, joilla todetaan heikentynyt munuaisten toiminta, on asianmukaisesti tutkittava, ja harkittava onko Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoidolla saavutettava mahdollinen hyöty suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva riski.

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

Kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaisen tsoledronihapon käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa. Tekijöihin, jotka voivat lisätä munuaisten toimintakyvyn heikkenemisen mahdollisuutta, kuuluvat dehydraatio, todettu munuaisten vajaatoiminta, useat Zoledronic Acid Fresenius Kabi - tai muut bisfosfonaattikäytökerrat, kuten myös muiden munuaistoksisten lääkevalmisteiden käyttö. Tsoledronihapon aiheuttama munuaisvaurio johtuu luultavasti plasman korkeasta huippupitoisuudesta, joka suurentaa tsoledronihapon intrasellulaarista pitoisuutta ja soluvaurion riskiä. Vaikka riski on pienempi annettaessa 4 mg:n annos tsoledronihappoa 20 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 joillakin potilailla, joille on annettu kroonisesti tsoledronihappoa luustotapahtumien ehkäisemiseksi suositetulla annoksella, tosin harvemmin.

Potilaiden kreatiniinipitoisuudet seerumissa on selvitettävä ennen jokaista Zoledronic Acid Fresenius Kabi -annosta. Aloitettaessa hoitoa potilaille, joilla on luometastaaseja ja lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjen tsoledronihappoannosten käyttöä. Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoito on keskeytettävä, jos potilaalla hoidon aikana ilmenee merkkejä munuaisten toiminnan heikentymistä. Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoito voidaan aloittaa uudestaan vain, kun seerumin kreatiniiniarvot palautuvat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista.

Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoito pitää aloittaa uudelleen samalla annostuksella 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 syöpäpotilaille, joilla on luometastaaseja: seerumin kreatiniini ≥ 265 mikromol/l tai $\geq 3,0$ mg/dl) koskevaa kliinistä turvallisuustietoa ole, ja koska farmakokinetiikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) on vain vähän tietoa, Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmisteen käyttöä ei suositeta potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

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

Osteonekroosi

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia (ONJ) on raportoitu melko harvoin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta.

Hoidon aloittaminen tai uusiminen tulee siirtää lääketieteellisiä hätätapauksia lukuun ottamatta 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 hammastoinenpiteet (esim. hampaan poistot) ja huonosti istuvat hammasproteesit.

Kaikkia potilaita tulee rohkaista Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoidon 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 potilaille, joille kehittyy ONJ.

Tsoledronihappohoidon tilapäistä keskeyttämistä tulee harkita, kunnes tila korjautuu ja samanaikaiset riskitekijät on minimoitu tilanteissa, joissa se on mahdollista.

Muiden anatomisten osien 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.

Lisäksi on raportoitu lähinnä aikuisilla Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoitoa saavilla syöpäpotilailla satunnaisia osteonekroositapauksia muissa elimistön osissa, kuten lonkassa ja reisiluussa.

Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen vakavaa ja ajoittain invalidisoivaa luu-, nivel-, ja/tai lihaskipua on raportoitu tsoledronihappoa kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaan saavilla potilailla.

Kyseisiä tapahtumia on kuitenkin raportoitu harvoin. Oireiden ilmaantumista 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 bisfosfonaattihoidon yhteydessä; ensisijaisesti pitkäaikaista bisfosfonaattihoidon osteoporoosiin saavilla potilailla. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen sarvennoisen alapuolisen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia ilmenee hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurmurtumia, ennen kuin ne viikkojen tai kuukausien kuluessa muuttuvat täydelliseksi reisiluun murtumiksi. Murtumat ovat usein molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidon saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, on harkittava bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä tilanteen arvioinnin ajaksi. Keskeyttämispäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin.

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.

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

Hypokalsemia

Hypokalsemiaa on raportoitu tsoledronihappohoidon saaneilla potilailla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia häirtäviä vaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksien seurauksena. Sairaalahoidon vaateita

vaikea-asteisia hypokalsemiatapauksia on raportoitu. Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla potilaan henkeä uhkaava (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava, kun Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta 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 Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoidon aloittamista. Potilaille tulee antaa riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa tsoledronihappoa on annettu kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti samaan aikaan yleisesti käytössä olevien syöpälääkkeiden, diureettien, mikrobilääkkeiden ja analgeettien kanssa ilman ilmeisiä kliinisiä yhteisvaikutuksia. Tsoledronihappo ei sitoudu mainittavassa määrin plasman proteiineihin eikä estä ihmisen P450-entsyymejä *in vitro* (ks. kohta 5.2), mutta muodollisia kliinisiä yhteisvaikutus-tutkimuksia ei ole tehty.

Varovaisuuteen on syytä, jos bisfosfonaatteja annetaan yhdessä aminoglykosidien, kalsitoniinin tai loop-diureettien kanssa, koska näillä lääkkeillä voi olla additiivinen vaikutus, jolloin kalsiumpitoisuus seerumissa voi pysyä pienenä pitempään kuin olisi tarpeen (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta yhdessä muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa. Huomiota pitää kiinnittää myös hypomagnesemian kehittymisen riskiin hoidon aikana.

Multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla munuaisten vajaatoiminnan riski saattaa olla suurentunut annettaessa Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta yhdessä talidomidin kanssa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Tsoledronihappoa koskevat lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tsoledronihappo äidinmaitoon. Zoledronic Acid Fresenius Kabi on vasta-aiheinen imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto valmisteen turvallisuusprofiilista

Akuutin vaiheen reaktio on yleisesti ilmoitettu haittavaikutus kolmen päivän kuluessa tsoledronihapon tämän valmisteyhteenedon kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaisen annostelun jälkeen. Tämän reaktion oireisiin kuuluvat luukipu, kuume, uupumus, nivelkiput, lihaskivut, kankeus ja artriitti ja sen seurauksena nivelturvotus. Nämä oireet yleensä häviävät parin päivän sisällä (ks. kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista).

Tärkeät identifioidut riskit tsoledronihapon indikaatioiden mukaisessa käytössä ovat seuraavat: Munuaisten vajaatoiminta, leuan osteonekroosi, akuutin vaiheen reaktio, hypokalsemia, eteisvärinä, anafylaksia, interstitiaalinen keuhkosairaus. Näiden jokaisen tunnistetun riskin esiintyvyydet on lueteltu taulukossa 1.

Taulukkomuodossa esitetty luettelo haittavaikutuksista

Seuraavat taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on koottu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä raporteista, joissa 4 mg tsoledronihappoa on käytetty pääasiassa krooniseen hoitoon:

Taulukko 1

Haittatapahtumat on luokiteltu yleisyyden mukaan aloittaen yleisimmistä 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).

<i>Veri ja imukudos</i>	
Yleiset:	Anemia
Melko harvinaiset:	Trombosytopenia, leukopenia
Harvinaiset:	Pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinaiset:	Yliherkkyysoireet
Harvinaiset:	Angioneuroottinen edeema
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt
Harvinaiset:	Sekavuus
<i>Hermosto</i>	
Yleiset:	Päänsärky
Melko harvinaiset:	Heitehuimaus, poikkeavat tuntoaistimukset, makuhäiriö, heikentynyt tuntoherkkyys, lisääntynyt tuntoherkkyys, vapina, uneliaisuus
Hyvin harvinaiset:	Kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania (hypokalsemian seurauksena)
<i>Silmät</i>	
Yleiset:	Konjunktiviitti
Melko harvinaiset:	Näön sumentuminen, silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti) ja silmäkuopan tulehdus
Harvinaiset:	Suonikalvoston tulehdus
Hyvin harvinaiset:	Episkleriitti
<i>Sydän</i>	
Melko harvinaiset:	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, eteisvärinä, matala verenpaine johtaen pyörtymiseen tai verenkiertokollapsiin
Harvinaiset:	Sydämen harvalyöntisyys, sydämen rytmihäiriöt (hypokalsemian seurauksena)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä, keuhkoputkien supistelu
Harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus

<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleiset:	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahalun heikkeneminen
Melko harvinaiset:	Ripuli, ummetus, vatsakipu, ruoansulatushäiriö, suutulehdus, suun kuivuminen
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Melko harvinaiset:	Kutina, ihottuma (mukaan lukien punoittava ihottuma ja täpläinen (makulaarinen) ihottuma), lisääntynyt hikoilu
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleiset:	Luukipu, lihaskipu, nivelkipu, laaja-alainen kipu
Melko harvinaiset:	Lihaskouristukset, leuan osteonekroosi
Hyvin harvinaiset:	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) ja muiden anatomisten osien osteonekroosi (mukaan lukien reisiluu ja lonkka)
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Yleiset:	Munuaisten toiminnan häiriö
Melko harvinaiset:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria, proteinuria
Harvinaiset:	Hankinnainen Fanconin oireyhtymä
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleiset:	Kuume, flunssankaltainen oireyhtymä (johon liittyy väsymys, vilunväreet, huonovointisuus ja punotus)
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
<i>Tutkimukset</i>	
Hyvin yleiset:	Hypofosfatemia
Yleiset:	Veren kreatiniini- ja urea-arvojen nousu, hypokalsemia
Melko harvinaiset:	Hypomagnesemia, hypokalemia
Harvinaiset:	Hyperkalemia, hypernatremia

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Munuaistoiminnan heikentyminen

Tsoledronihapon valmisteyhteenvedon kohtien 4.1 ja 4.2 mukaiseen 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 myelooma (3,2 %), prostatasyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkasyöpä ja muut kiinteät kasvaimet (3,2 %). Tekijöitä jotka saattavat nostaa todennäköisyyttä munuaistoiminnan heikentymisestä ovat kuivuminen, ennestään esiintynyt munuaisten toimintahäiriö, useat tsoledronihapon tai muiden bisfosfonaattien hoitojaksot, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö tai infuusioajan lyhentäminen alle suositusten. Ensimmäisen 4 mg:n tsoledronihappoannoksen tai yhden annoksen jälkeen on ilmoitettu potilailla munuaistoiminnan huononeminen, eteneminen munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysiin (ks. kohta 4.4).

Leuan osteonekroosi

Potilailla, jotka ovat olleet enimmäkseen syöpäpotilaita ja jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta, on raportoitu leuan osteonekroositapauksia (ks. kohta 4.4). Moni näistä potilaista sai myös kemoterapiaa ja kortikosteroidihoidoa, ja heillä oli merkkejä paikallisesta infektiosta, mukaan lukien osteomyeliitti. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammasleikkauksen jälkeen.

Eteisvärinä

Yhdessä kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa verrattiin tsoledronihapon (5 mg kerran vuodessa) tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen postmenopausaalisen osteoporoosin (PMO) hoidossa, eteisvärinän kokonaisesiintyvyys oli 5 mg tsoledronihappoa saaneilla potilailla 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavina haittatapahtumina 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 havaittu muissa tsoledronihappotutkimuksissa, kuten esim. tutkimuksissa, joissa syöpäpotilaat saivat 4 mg tsoledronihappoa joka 3.–4. viikko. Tässä yhdessä tutkimuksessa esille tullutta eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen mekanismia ei tunneta.

Akuutin vaiheen reaktio

Tämä haittavaikutus koostuu monen oireen yhdistelmästä, joka sisältää kuumetta, myalgiaa, päänsärkyä, raajakipuja, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nivelkipuja sekä artriittia ja sen seurauksena nivelturvotusta. Aika oireiden ilmaantumiseen on ≤ 3 päivää tsoledronihappo-infuusion jälkeen (kohtien 4.1 ja 4.2 mukaan käytettynä). Reaktiota voidaan myös kuvata ”flunssankaltaisiksi” tai ”annoksen jälkeisiksi” oireiksi.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinainen):

Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (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 hypokalsemiatapausten sekä niiden seurauksena kehittyneiden rytmihäiriötapausten yhteydestä. Lisäksi on olemassa näyttöä hypokalsemian ja sen yhteydessä raportoitujen sekundaaristen neurologisten tapahtumien, kuten kouristuskohtausten, 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. Terveydenhuollon 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 infuusiona suoneen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Bisfosfonaattien selektiivinen vaikutus luuhun perustuu niiden suureen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun. Tarkkaa osteoklastien toiminnan estävää mekanismia molekyylitasolla 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 potentti luun resorption estäjä, sillä on myös useita kasvainten kasvua estäviä ominaisuuksia, jotka saattavat myötävaikuttaa sen tehoon metastaattisen luusairauden hoidossa. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu seuraavat ominaisuudet:

- *In vivo*: Estää luun osteoklastista resorptiota, mikä muuttaa luuytimen mikroympäristöä tehden sen epäsuotuisammaksi kasvainsolujen kasvuille; verisuonten kasvun estäminen ja kivun esto.
- *In vitro*: Estää osteoblastien lisääntymistä, suora kasvainsoluihin kohdistuva sytostaattinen ja pro-apoptoottinen toiminta, synergistinen sytostaattinen vaikutus muiden syöpälääkkeiden kanssa, estää kiinni tarttumista ja tunkeutumista.

Kliinisten 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 annoksin toteutettua tsoledronihappohoitoa lumelääkkeeseen luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisemisessä (Skeletal Related Events, SRE) eturauhassyöpäpotilailla. 4 mg:n tsoledronihappohoito pienensi merkittävästi niiden potilaiden osuutta, joilla ilmeni vähintään yksi luustoon liittyvä tapahtuma (SRE), pidensi mediaaniaikaa ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen yli viidellä kuukaudella ja vähensi tapahtumien vuosittaista ilmaantuvuutta potilasta kohden eli luustosairastuvuutta. Monitapahtuma-analyysi osoitti luustoon liittyvien tapahtumien kehittymisriskin 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. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 2.

Toiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli jokin muu kiinteä kasvain kuin rinta- tai eturauhassyöpä. Tsoledronihappo annoksella 4 mg vähensi merkittävästi luustoon liittyvien tapahtumien lukumäärää, pidensi mediaaniaikaa ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen yli kahdella kuukaudella ja vähensi luustosairastuvuutta. Monitapahtuma-analyysi osoitti luustoon liittyvien tapahtumien kehittymisriskin pienentyneen 30,7 % tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 2: Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpäpotilaat)

<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luun sädehoito</u>	
Tsoledroni-	Lumelääke	Tsoledroni-	Lumelääke	Tsoledroni-	Lumelääke

	happo 4 mg		happo 4 mg		happo 4 mg	
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:n ilmaantumiseen (päivinä)	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 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 3: Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (potilaat, joilla on muita kiinteitä kasvaimia kuin rintatai eturauhassyöpä)

	<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luun sädehoito</u>	
	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke	Tsoledronihappo 4 mg	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:n ilmaantumiseen (päivinä)	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 sairastaa useita tapahtumia** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
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 tsoledronihappoa annoksella 4 mg pamidronaatti 90 mg:aan annosteltuna joka 3.–4. viikko. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli multipple myelooma tai rintasyöpä, johon liittyi ainakin yksi luuleesio. Tulokset osoittivat, että tsoledronihappo annoksella 4 mg oli yhtä tehokas kuin 90 mg pamidronaattia luustotapahtumien ehkäisyssä. Monitapahtuma-analyysi paljasti merkitsevän, 16 % riskin pienentymisen potilailla, joita hoidettiin 4 mg:lla tsoledronihappoa verrattuna pamidronaattihoitoa saaneisiin potilaisiin. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (rintasyöpä- ja multipple myeloomapotilaat)

	<u>Mikä tahansa SRE</u> (+TIH)		<u>Murtumat*</u>		<u>Luun sädehoito</u>	
	Tsoledronihappo 4 mg	Pamidronaatti 90 mg	Tsoledronihappo 4 mg	Pamidronaatti 90 mg	Tsoledronihappo 4 mg	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:n ilmaantumiseen (päivinä)	376	356	NR	714	NR	NR
p-arvo	0,151		0,672		0,026	
Luustosairastuvuus	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-arvo	0,084		0,614		0,015	
Riskin pieneminen sairastaa useita 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)

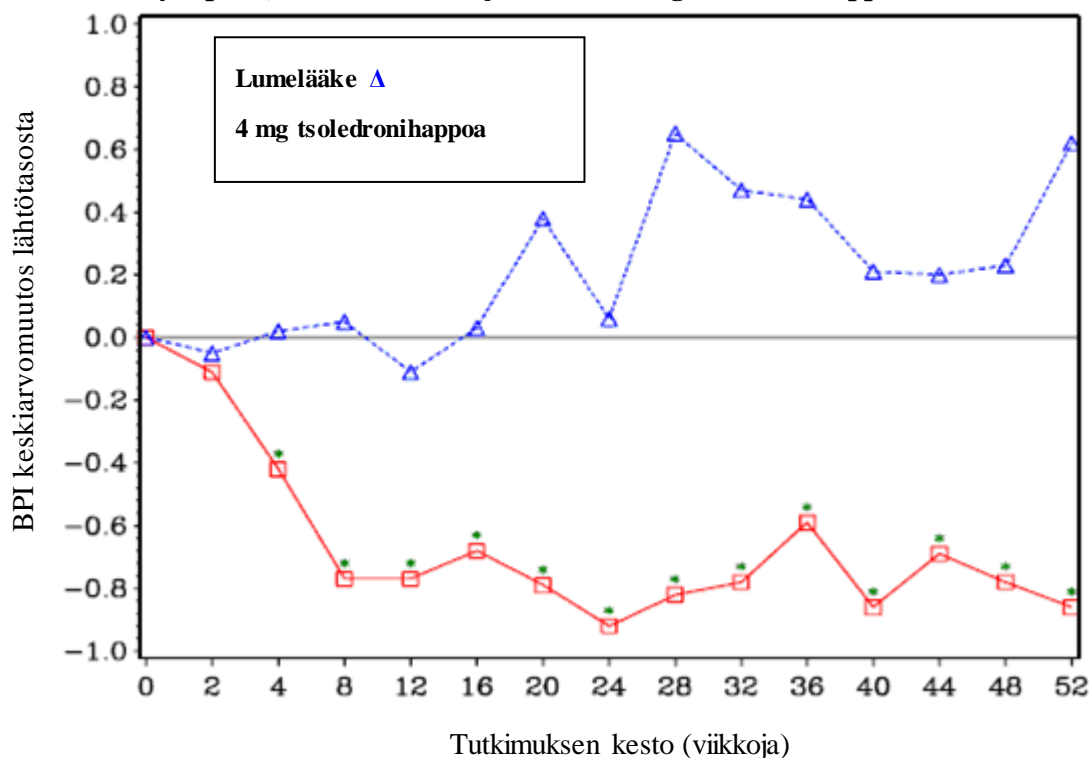
TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

Tsoledronihappoa 4 mg:n annoksin tutkittiin myös kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 228 potilaalla, joilla oli rintasyövän aiheuttamia dokumentoituja luumetastaaseja. Tutkimuksessa arvioitiin tsoledronihapon (4 mg:n annoksin) vaikutusta luustotapahtumien (skeletal related event, SRE) taajuussuhteeseen, joka laskettiin jakamalla luustotapahtumien (hyperkalsemiaa lukuun ottamatta, aiempiin luunmurtumiin mukautettuna) kokonaismäärä riskiperiodilla. Potilaat saivat vuoden ajan joko 4 mg tsoledronihappoa tai lumelääkettä joka neljäs viikko. Potilaat jakautuivat tasaisesti tsoledronihappo- ja lumeryhmiin.

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 se piteni huomattavasti lumehoitoon verrattuna (p = 0,007). Monitapahtuma-analyysissä 4 mg:n tsoledronihappohoito pienensi luustotapahtumien riskiä 41 %:lla (riskisuhde = 0,59; p = 0,019) lumelääkehoitoon verrattuna.

Tsoledronihappohoitoa saaneessa ryhmässä kipu (Brief Pain Inventory (BPI) -asteikolla arvioituna) 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)



Kliinisten tutkimusten tulokset koskien kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoitoa

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että tsoledronihapon vaikutukselle ovat ominaisia seerumin kalsiumpitoisuuden pieneminen 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 analyysia varten. Korjattu seerumin kalsiumpitoisuus normalistui nopeammin päivänä 4 annoksella 8 mg tsoledronihappoa, ja päivänä 7 annoksilla 4 mg ja 8 mg tsoledronihappoa. Vasteprosentit olivat seuraavat:

Taulukko 5: Täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus eri päivinä kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevien tutkimusten yhdistetyssä analyysissä

	Päivä 4	Päivä 7	Päivä 10
Tsoledronihappo 4 mg (n = 86)	45,3 % (p = 0,104)	82,6 % (p = 0,005)*	88,4 % (p = 0,002)*
Tsoledronihappo 8 mg (n = 90)	55,6 % (p = 0,021)*	83,3 % (p = 0,010)*	86,7 % (p = 0,015)*
Pamidronaatti 90 mg (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 seerumin kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen arvoon

$\geq 2,9$ mmol/l) oli 30–40 päivää tsoledronihappohoitoa saaneilla ja 17 päivää 90 mg pamidronaattia saaneilla potilailla ($p = 0,001$ tsoledronihappoa 4 mg ja $p = 0,007$ tsoledronihappoa 8 mg saaneiden potilaiden ryhmässä). Mainittujen kahden tsoledronihappoannosten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Kliinisissä 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:n tsoledronihappoannoksiin ei ole.

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

Pediatriiset potilaat

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

Laskimoon annettavan tsoledronihapon vaikutuksia vaikeaa *osteogenesis imperfectaa* (tyypit I, III ja IV) sairastavilla 1–17-vuotiailla lapsipotilailla 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 seurantavaihe, jonka aikana osallistujat käyttivät D-vitamiini- ja kalsiumlisää vähintään 2 viikon ajan. Vuoden – alle kolmen vuoden ikäiset potilaat saivat kliinisen tutkimusohjelman puitteissa 0,025 mg tsoledronihappoa/kg (maksimikerta-annos 0,35 mg) 3 kk:n välein ja 3–17-vuotiaat potilaat puolestaan 0,05 mg tsoledronihappoa/kg (maksimikerta-annos 0,83 mg) 3 kk:n välein. Kerran tai kahdesti vuodessa annosteltavan tsoledronihapon yleistä pitkäaikaisturvallisuutta ja sen pitkäaikaisturvallisuutta munuaisten kannalta arvioitiin 12 kk pituisessa jatkotutkimuksessa lapsilla, jotka olivat suorittaneet vuoden kestäneen tsoledronihappo- tai pamidronaattihoiton loppuun varsinaisen tutkimuksen puitteissa.

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli lannerangan luuntiheyden (BMD) prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden 12 kk hoidon jälkeen. Tutkimuksen asetelma ei ollut riittävän vahva jotta pystyttäisiin vahvistamaan tsoledronihapon kliinisiä etuja BMD:n suhteen. Erityisesti ei ollut selkeää tehonäyttöä murtumien tai kivun esiintyvyyteen. Vaikeaa *osteogenesis imperfectaa* sairastavista potilaista alaraajojen pitkien luiden murtumahaittoja ilmoitettiin noin 24 %:lla (reisiluu) ja 14 %:lla (sääriluu) tsoledronihappohoitoa vs. 12 %:lla ja 5 %:lla pamidronaattihoitoa, taudin tyypistä ja murtumien syystä riippumatta. Murtumien kokonaisilmaantuvuus oli verrattavissa tsoledronaattihoitoa ja pamidronaattihoitoa saavilla potilailla: 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Murtumariskin tulkintaa vaikeuttaa se, että vaikeaa *osteogenesis imperfectaa* sairastavilla esiintyy yleisesti murtumia itse tautiprosessin vuoksi.

Tässä populaatiossa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin mitä on aiemmin havaittu pitkälle edenneitä, luuta affisioivia syöpätauteja sairastavilla aikuisilla (ks. kohta 4.8). Haittavaikutukset esitetään taulukossa 6 yleisyyden 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 6: Vaikeaa *osteogenesis imperfectaa* sairastavilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset¹

Hermosto Yleiset:	Päänsärky
Sydän Yleiset:	Takykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleiset:	Nenänielutulehdus
Ruoansulatuselimistö	

Hyvin yleiset: Yleiset:	Oksentelu, pahoinvointi Vatsakipu
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> Yleiset:	Raajojen kipu, nivelkipu, tuki- ja liikunta-elimistön kipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häiät</i> Hyvin yleiset: Yleiset:	Kuume, väsymys Akuutin vaiheen reaktiot, kipu
<i>Tutkimukset</i> Hyvin yleiset: Yleiset:	Hypokalsemia Hypofosfatemia

¹ Haittavaikutuksia, joiden esiintyvyyksiheys oli < 5 %, arvioitiin lääketieteellisesti, ja kävi ilmi, että nämä tapaukset olivat yhdenmukaiset kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti käytetyn tsoledronihapon hyvin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Vaikeaa *osteogenesis imperfecta* sairastavilla pediatriisilla potilailla tsoledronihappohoitoon näyttää liittyvän pamidronaattihoitoa suurempi akuutin vaiheen reaktioiden, hypokalsemian ja selittämättömän takykardian riski, mutta tämä eroavaisuus pienei seuraavien infuusioiden jälkeen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihappoa sisältävän referenssivalmisteen 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 %:in korkeimmasta arvostaan 24 tunnin kuluttua infuusiosta. Tämän jälkeen seuraa pitkähkö jakso, jolloin pitoisuus pysyy erittäin pieneä (alle 0,1 % korkeimmasta arvostaan) seuraavaan, päivänä 28 annettavaan tsoledronihappoinfuusioon saakka.

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se häviää nopeasti kahdessa vaiheessa verenkierrosta; 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. Joka 28. päivä tapahtuneessa toistoannostelussa tsoledronihapon ei havaittu kumuloituvan plasmassa. 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 eliminoituu munuaisten kautta. Elimistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta $5,04 \pm 2,5$ l/h, eivätkä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi infuusion lopussa saavutettavaa tsoledronihappopitoisuutta 30 %:lla, mutta se ei vaikuttanut AUC-arvoon. Valmisteen antaminen 20 minuutin kestoisena infuusiona aikaansaa hyväksyttävän huippupitoisuuden plasmassa ilman, että munuaistoksisuuden riski kasvaa. Tsoledronihapon farmakokineettisten tunnuslukujen vaihtelu potilaiden kesken oli suuri, kuten muillakin bisfosfonaateilla.

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

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa; munuaispuhdistuma oli 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), vastaava ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 37 %; ja potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 50 ml/min (kohtalainen vajaatoiminta), vastaava ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 72 % arvosta, joka on potilaalla, jolla kreatiniinipuhdistuma on 84 ml/min. Farmakokinetiikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) on vain vähän tietoa.

In vitro -tutkimuksessa tsoledronihapolla oli alhainen affiniteetti ihmisen veren sellulaarisin komponentteihin (keskimääräinen veren ja plasman konsentraatioiden suhde oli 0,59 konsentraatioiden vaihteluvälin ollessa 30–5 000 ng/ml). Plasman proteiineihin sitoutuminen on vähäistä sitoutumattoman tsoledronihappo-osuuden vaihdeltaessa 60 %:sta 77 %:iin tsoledronihappopitoisuuksilla 2 ng/ml ja 2 000 ng/ml.

Eritysisryhmät

Pediatriset potilaat

Rajalliset farmakokineettiset tiedot vaikeaa *osteogenesis imperfecta* sairastavien lasten osalta viittaavat siihen, että tsoledronihapon farmakokinetiikka on 3–17-vuotiailla lapsilla samankaltainen kuin samansuuruisia annoksia (mg/kg) käyttävillä 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 annostasolla merkkinä 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 viitannut 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 pistoskohdassa.

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 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
Natriumsitraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi Zoledronic Acid Fresenius Kabi -infuusiokonsentraattia, liuosta varten saa laimentaa ainoastaan 9 mg/ml (0,9 % w/v) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 % w/v) glukoosiliuoksella.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältävien infuusionesteiden, kuten Ringer-laktaatin kanssa, ja se pitää antaa kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Laimentamisen jälkeen: Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti 2 °C–8 °C:ssa. Mikrobiologisesti kannalta laimennettu infuusioneste pitää käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C. Jos liuosta säilytetään jääkapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Väritön polypropeenimuovinen injektio pullo, jossa bromobutyylikumitulppa, alumiinikorkki ja muovinen repäistävä kansi.

Pakkauskoot: 1, 4 tai 10 injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen antoa yhdestä injektio pullosta ruiskuun vedetty 5,0 ml:n tilavuus (tai muu tarvittava tilavuus) infuusiokonsentraattia on laimennettava 100 ml:lla kalsiumitonta infuusioliuosta (9 mg/ml [0,9 % w/v] natriumkloridi- tai 50 mg/ml [5 % w/v] glukoosiliuosta) ennen antoa

Lasipulloja samoin kuin erityyppisiä polyvinyylikloridista, polyetyleenistä ja polypropyleenistä valmistettuja infuusiopusseja (joissa oli 9 mg/ml [0,9 % w/v] natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml [5 % w/v] glukoosiliuosta) käyttäen tehdyissä tutkimuksissa ei todettu yhteensopimattomuutta Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmisteen kanssa.

Lisätietoja Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmisteen käsittelystä, myös valmistusohjeet alennettuihin annoksiin, on annettu kohdassa 4.2.

Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin. Vain kertakäyttöön.

Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen.

Hoitoalan ammattilaisen on otettava huomioon, että käyttämätöntä Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta ei saa hävittää paikallisen viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

29891

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.7.2017