

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 100 ml pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa, joka vastaa 4,264 mg tsoledronihappoa monohydraattina. 1 ml liuosta sisältää 0,04 mg tsoledronihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,245 mmol natriumia (5,63 mg) per 100 ml infuusioneste, liuos.

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) ehkäiseminen aikuisilla potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkäle edennyt syöpä.
- Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Zoledronic acid Sandozia saa määrätä ja käyttää vain laskimoon annettavien bisfosfonaattien antoon perehtynyt lääkäri.

Zoledronic acid Sandoz -hoitoa saaville potilaille on annettava pakkausseloste ja potilaan muistutuskortti.

Annostus

Luustotapahtumien ehkäiseminen potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkäle edennyt syöpä

Aikuiset ja iäkkäät henkilöt

Suositusannos luustotapahtumien ehkäisyyn potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkäle 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.

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

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 vakava munuaisten vajaatoiminta, Zoledronic acid Sandoz -hoitoa tulee harkita vain hoidon riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavia potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 400 $\mu\text{mol/l}$ tai $> 4,5$ mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia seerumin kreatiniinin ollessa < 400 $\mu\text{mol/l}$ tai $< 4,5$ mg/dl (ks. kohta 4.4).

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

Aloitettaessa Zoledronic acid Sandoz -hoitoa potilaille, joilla on multipple myelooma tai kiinteiden kasvaimien aiheuttamia metastaattisia luuleesioita, seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) tulee määrittää. CLcr on laskettu seerumin kreatiinista Cockcroft-Gault-kaavalla. Zoledronic acid Sandozia 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 $\mu\text{mol/l}$ tai $> 3,0$ mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tsoledronihapotutkimuksiin.

Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (CLcr > 60 ml/min), tsoledronihappo 4 mg/100 ml infuusioneste voidaan antaa suoraan ilman lisävalmisteluja. Potilailla, joilla on luumetastaaseja ja ennen hoidon aloittamista lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositetaan pienennettyjä Zoledronic acid Sandoz -annoksia. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr 30–60 ml/min (ks. myös kohta 4.4).

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittu Zoledronic acid Sandoz -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 sama AUC-arvo kuin potilaiden, joiden kreatiniinipuhdistuma on 75 ml/min.

Hoidon aloituksen jälkeen: seerumin kreatiniini tulee mitata ennen jokaista Zoledronic acid Sandoz -annosta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Kliinisissä tutkimuksissa munuaistoiminnan heikkeneminen määriteltiin seuraavasti:

- Potilailla, joilla normaali kreatiniinipitoisuus lähtötilanteessa ($< 1,4$ mg/dl tai < 124 $\mu\text{mol/l}$): 0,5 mg/dl tai 44 $\mu\text{mol/l}$ nousu.
- Potilailla, joilla epänormaali kreatiniinipitoisuus lähtötilanteessa ($> 1,4$ mg/dl tai > 124 $\mu\text{mol/l}$): 1,0 mg/dl tai 88 $\mu\text{mol/l}$ nousu.

Kliinisissä tutkimuksissa Zoledronic acid Sandoz -hoito aloitettiin uudestaan vain jos kreatiniiniarvot palautuivat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista (ks. kohta 4.4). Zoledronic acid Sandoz -hoito tulee aloittaa uudestaan samalla annoksella kuin ennen hoidon keskeyttämistä käytössä ollut annos.

Pediatriset potilaat

Tsoleidronihapon turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu 1–17-vuotaiden lasten ja nuorten hoidossa. Tällä hetkellä saatavana olevat tiedot on esitetty kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml infuusioneste tulisi antaa laskimoon yhtenä vähintään 15 minuutin kestoisena infuusiona.

Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti ($CL_{Cr} > 60$ ml/min), tsoleidronihappo 4 mg/100 ml infuusionestettä ei saa laimentaa edelleen.

Potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjä Zoledronic acid Sandoz -annoksia (ks. kohta ”Annostus” edellä ja kohta 4.4).

Annosten valmistelu potilaille, joiden perustason $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min: ks. jäljempänä oleva Taulukko 1. Ota pullosta ilmoitettu määrä Zoledronic acid Sandozia ja laita tilalle vastaava määrä steriiliä natriumkloridi-injektionestettä 9 mg/ml (0,9 %) tai 5 % glukoosi-injektionestettä.

Taulukko 1: Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml infuusionesteen pienennettyjen annosten valmistelu

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Poista seuraava määrä Zoledronic acid Sandoz infuusionestettä (ml)	Korvaa seuraavalla määrällä steriiliä natriumkloridi-injektionestettä 9 mg/ml (0,9 %) tai 5 % glukoosi-injektionestettä (ml)	Pienennetty annos (mg tsoleidronihappoa / 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 Sandoz 4 mg/100 ml infuusionestettä ei saa sekoittaa muiden infuusionesteiden kanssa, ja se tulee antaa eri infuusioletkulla kerta-annosliuksena laskimoon.

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen Zoledronic acid Sandozin antoa ja sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bisfosfonaateille tai joillekin Zoledronic acid Sandoz -valmisteen apuaineille (ks. kohta 6.1).
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Ennen Zoledronic acid Sandozin 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 magnesiumpitoisuutta tulee seurata huolellisesti Zoledronic acid Sandoz -hoidon aloittamisen jälkeen. Lyhytaikainen tukihoido voi olla tarpeen hypokalsemian, hypofosfatemian tai hypomagnesemian ilmetessä. Hoitamattomien hyperkalsemiapotilaiden munuaisten toiminta on yleensä jonkin verran heikentynyttä, minkä vuoksi on harkittava munuaisten toiminnan huolellista seuranta.

Osteoporoosin ja Pagetin luutaudin hoitoon on saatavana muita lääkevalmisteita, joiden vaikuttava aine on tsoledronihappo. Zoledronic acid Sandoz -hoitoa käyttäville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti muita tsoledronihappoa sisältäviä lääkevalmisteita tai muita bisfosfonaatteja, sillä aineiden yhteisvaikutuksia ei tunneta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavat potilaat, joilla todetaan heikentynyt munuaisten toiminta, tulee asianmukaisesti tutkia, ja harkita onko tsoledronihappohoidolla 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 lääkkeiden 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 joillakin potilailla, joille on annettu kroonisesti tsoledronihappoa luustotapahtumien ehkäisemiseksi suositetulla annoksella, tosin harvemmin.

Potilaiden seerumin kreatiniinipitoisuudet täytyy tutkia ennen jokaista Zoledronic acid Sandoz -annosta. Aloitettaessa hoitoa potilailla, joilla on luumetastaaseja ja lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositetaan pienempiä tsoledronihappoannoksia. Tsoledronihappo tulee lopettaa potilailla, joilla hoidon aikana havaitaan munuaisten toiminnan heikentyneen. Zoledronic acid Sandoz aloitetaan uudestaan vain kun seerumin kreatiniiniarvot palautuvat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista. Zoledronic acid Sandoz -hoito tulee aloittaa uudestaan samalla annoksella kuin ennen hoidon keskeyttämistä käytössä ollut annos.

Koska tsoledronihappo voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, eikä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavia potilaita (kliinisissä tutkimuksissa määrittely kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastaville potilaille: seerumin kreatiniini $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ tai $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$, ja syöpäpotilaille, joilla on luumetastaaseja: seerumin kreatiniini $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ tai $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$) koskevaa kliinistä turvallisuustietoa ole, ja koska farmakokinetiikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$) on vain vähän tietoa, tsoledronihapon 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.

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosi (ONJ) on raportoitu melko harvoin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic acid Sandozia.

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 ja tarkoituksenmukaista ehkäisevää hoitoa 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, infektiot), 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 Zoledronic acid Sandoz -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. Bisfosfonaattihoidon aikana kehittyvä leuan osteonekroosi voi pahentua, jos potilaalle tehdään hammaskirurginen toimenpide. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä.

Hoitavan lääkärin ja leuan osteonekroosista asiantuntemusta omaavan hammaslääkärin tai suukirurgin tulee tehdä läheistä yhteistyötä hoitosuunnitelman laatimisessa potilaille, joille kehittyy ONJ. Tsoledronihappohoidon tilapäistä keskeyttämistä tulee harkita, kunnes tila korjautuu ja myötävaikuttavat 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 infektiot tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

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

Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella vakavia ja ajoittaisia luu-, nivel- ja/tai lihaskipuja on raportoitu tsoledronihappoa käyttävillä 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 tsoledronihapolla tai toisella bisfosfonaatilla.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia 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 rasisuurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla 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 keskeyttämissä päätöksen 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 haittavaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksien seurauksena. Sairaalahoidon vaatimista vaikea-asteisia hypokalsemiatapauksia on raportoitu. Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla potilaan henkeä uhkaava (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava kun tsoledronihappohoidon annetaan yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalsemiaa, koska näillä valmisteilla saattaa olla synergistinen vaikutus, joka aikaansaa vakavan hypokalsemian (ks. kohta 4.5). Seerumin kalsium tulee mitata ja hypokalsemia korjata ennen tsoledronihappohoidon aloittamista. Potilaille tulee antaa riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

Apuaineet, jonka vaikutus tunnetaan

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa tsoledronihappoa on annettu 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 yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Varovaisuutta suositetaan, kun bisfosfonaatteja annetaan aminoglykosidien, kalsitoniinin tai loopidiureettien kanssa, koska näillä lääkkeillä voi olla additiivinen vaikutus, jolloin seerumin kalsiumpitoisuus voi pysyä pienenä pitempään kuin olisi tarpeen (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tsoledronihappoa yhdessä muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkkeiden kanssa. Huomiota tulee kiinnittää myös hypomagnesemian kehittymisen mahdollisuuteen hoidon aikana.

Multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla munuaisten vajaatoiminnan riski saattaa olla suurentunut annettaessa tsoledronihappoa yhdessä talidomidin kanssa.

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä Zoledronic acid Sandozia 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 tarkkoja tietoja tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Tsoledronihappoa koskevat lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Zoledronic acid Sandozia ei pitäisi käyttää raskauden aikana. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista

Imetys

Tsoledronihapon erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Zoledronic acid Sandoz on vasta-aiheinen imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollista haitallista vaikutusta vanhempien ja F1-sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tämä johti liioiteltuun farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsotaan liittyvän valmisteen aiheuttamaan, luuston kalsiumin metabolisaation 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 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus ja uneliaisuus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Siksi Zoledronic acid Sandozin käyttöön yhdessä ajamisen ja koneiden käytön kanssa on suhtauduttava varovaisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisesti on ilmoitettu kolmen päivän kuluessa tsoledronihapon annosta ilmaantuvasta akuutin vaiheen reaktiosta. Sen oireita ovat luukipu, kuume, väsymys, nivelkipu, lihaskipu, vilunväristykset ja artriitti sekä sen seurauksena nivelturvotus; nämä oireet häviävät yleensä muutaman päivän kuluessa (katso valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

Seuraavassa luetellut ovat tärkeitä tunnistettuja riskejä, jotka liittyvät tsoledronihapon käyttöön hyväksytyissä käyttöaiheissa:

munuaisten vajaatoiminta, leuan osteonekroosi, akuutin vaiheen reaktio, hypokalsemia, eteisvärinä, anafylaksia, interstiaalinen keuhkosairaus. Näiden tunnistettujen riskien yleisyydet on esitetty taulukossa 2.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Seuraavat taulukossa 2 esitetyt haittavaikutukset on koottu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeen saaduista raporteista, jotka koskevat pääasiassa kroonista hoitoa 4 mg:lla tsoledronihappoa:

Taulukko 2

Haittatapahtumat on luokiteltu yleisyyden mukaan aloittaen yleisimmistä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

<i>Veri ja imukudos</i>	Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen:	Anemia Trombosytopenia, leukopenia Pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Melko harvinainen: Harvinainen:	Yliherkkyysreaktio Angioneuroottinen ödeema
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Melko harvinainen: Harvinainen:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt Sekavuus
<i>Hermosto</i>	Yleinen: Melko harvinainen: Hyvin harvinainen:	Päänsärky Heitehuimaus, tuntoharha, makuhäiriö, heikentynyt tuntoherkkyys, lisääntynyt tuntoherkkyys, vapina, uneliaisuus Kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania (hypokalsemian seurauksena)
<i>Silmät</i>	Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Hyvin harvinainen:	Konjunktiviitti Näön sumentuminen, skleriitti ja orbitaalinen tulehdus Suonikalvoston tulehdus Episkleriitti
<i>Sydän</i>	Melko harvinainen: Harvinainen:	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, eteisvärinä, pyörtymiseen tai verenkierron pysähtymiseen johtava matala verenpaine Hidaslyöntisyys, sydämen rytmihäiriöt (hypokalsemian seurauksena)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Melko harvinainen: Harvinainen:	Dyspnea, yskä, bronkokonstriktio Interstitiaalinen keuhkosairaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen: Melko harvinainen:	Pahoinvointi, oksentelu, heikentynyt ruokahalu Ripuli, ummetus, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, suutulehdus, suun kuivuminen
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Melko harvinainen:	Kutina, ihottuma (mukaan lukien punoittava ihottuma ja täpläinen (makulaarinen) ihottuma), lisääntynyt hikoilu
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		

Yleinen:	Luukipu, lihaskipu, nivelkipu, laaja-alainen kipu
Melko harvinainen:	Lihaskouristukset, leuan osteonekroosi
Hyvin harvinainen:	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) ja muiden anatomisten osien osteonekroosi (mukaan lukien reisiluu ja lonkka)
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
Yleinen:	Munuaisten vajaatoiminta
Melko harvinainen:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria, proteinuria
Harvinainen:	Hankinnainen Fanconin oireyhtymä
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häiät</i>	
Yleinen:	Kuume, flunssankaltaiset oireet (johon liittyy väsymys, vilunväreet, huonovointisuus ja punoitus)
Melko harvinainen:	Voimattomuus, perifeerinen turvotus, injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien kipu, ärtyminen, turvotus, kovettuminen), rintakipu, painon nousu, anafylaktinen reaktio/sokki, nokkosihottuma
Harvinainen:	Akuutin vaiheen reaktion oireina artriitti ja nivelturvotus
<i>Tutkimukset</i>	
Hyvin yleinen:	Hypofosfatemia
Yleinen:	Veren kreatiniini- ja urea-arvojen nousu, hypokalsemia
Melko harvinainen:	Hypomagnesemia, hypokalemia
Harvinainen:	Hyperkalemia, hypernatremia

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Munuaisten vajaatoiminta

Tsoledronihapon käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa. Tsoledronihapon rekisteröintiin liittyvien kliinisten tutkimusten, jotka koskivat luustotapahtumien ehkäisemistä potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä, yhteen koottujen turvallisuustietojen analyysissä todettiin seuraavat tsoledronihappoon liittyvät munuaisten vajaatoimintahaittatapahtumien yleisyydet: multipeli myelooma (3,2 %), eturauhassyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkotuumorit ja muut kiinteät tuumorit (3,2 %). Tekijöihin, jotka voivat lisätä munuaisten toimintakyvyn heikkenemisen mahdollisuutta, kuuluvat dehydraatio, todettu munuaisten vajaatoiminta, useat tsoledronihappo- tai muut bisfosfonaattikäytökerrat kuten myös muiden munuaistoksisten lääkkeiden käyttö tai tällä hetkellä suositettavaa lyhyempi infuusioaika. Munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysiin johtanutta munuaisten toiminnan heikkenemistä on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet 4 mg:n aloitusannoksen tai kerta-annoksen tsoledronihappoa (ks. kohta 4.4).

Leuan osteonekroosi

Potilailla, jotka ovat olleet enimmäkseen syöpäpotilaita ja jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten tsoledronihappoa, on raportoitu leuan osteonekroositapauksia (ks. kohta 4.4). Moni näistä potilaista sai myös kemoterapiaa ja kortikosteroidihoitoa, 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 hoidossa (PMO), 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 tsoledronihapotutkimuksissa mukaan lukien tsoledronihapolla tehdyt tutkimukset, joissa syöpäpotilaat saivat 4 mg tsoledronihappoa joka 3.–4. viikko. Tässä yhdessä tutkimuksessa esille tullutta eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen mekanismia ei tunneta.

Akuutin vaiheen reaktio

Tähän hättävään vaikutukseen kuuluu useita oireita, kuten kuume, lihaskipu, päänsärky, raajojen kipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, nivelkipu ja artriitti sekä sen seurauksena nivelturvotus. Oireet alkavat ≤ 3 päivän kuluessa Zoledronic acid Sandozin annosta. Reaktioon viitataan usein nimityksellä ”flunssankaltaiset” oireet tai ”annostuksen jälkeiset” oireet.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu seuraavia hättävään vaikutuksia (esiintyvyys harvinainen): Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Hypokalsemiaan liittyvät hättävään vaikutukset

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).

Epäilyistä hättävään vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä hättävään vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä hättävään vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Lääkkeiden hättävään vaikutusrekisteri. PL 55. FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Tsoledronihapon aiheuttamasta akuutista yliannostuksesta oleva kliininen kokemus on vähäinen. Jopa 48 mg:n tsoledronihappoannoksien antamisesta vahingossa on ilmoitettu. Potilaita, jotka ovat saaneet suositusta suuremman annoksen (ks. kohta 4.2), tulee seurata huolellisesti, koska tähän liittyen on havaittu munuaisten toiminnan ongelmia (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) ja seerumin elektrolyyttien (mukaan lukien kalsium, fosfori ja magnesium) poikkeamia. Hypokalsemiatapahtumissa on annettava kalsiuglukonaatti-infuusioita kliinisen tarpeen mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Bisfosfonaatteihin kuuluva tsoledronihappo vaikuttaa ensisijaisesti luuhun. Se on osteoklastien aiheuttaman luun resorptio estäjä.

Bisfosfonaattien selektiivinen vaikutus luuhun perustuu siihen, että niiden hakuisuus mineralisoituneeseen luuhun on voimakas. Tarkkaa osteoklastien toiminnan estävää mekanismia ei molekyyllitasolla kuitenkaan vielä tunneta. Pitkäaikaisten eläintutkimusten mukaan tsoledronihappo estää luun resorptiota vaikuttamatta haitallisesti luun muodostukseen, mineralisaatioon tai mekaanisiin ominaisuuksiin.

Sen lisäksi, että tsoledronihappo on potentti luun resorptio estäjä, sillä on myös useita kasvainten kasvua estäviä ominaisuuksia, jotka saattavat myötävaikuttaa sen tehoon metastoittaisen luusairauden hoidossa. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu seuraavat ominaisuudet:

- *In vivo*: Estää luun osteoklastista resorptiota, mikä muuttaa luuytimen mikroympäristöä tehden sen epäsuotuisammaksi kasvainsolujen kasvulle; 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 ehkäisemistä potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä

Ensimmäisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 4 mg:n tsoledronihappohoitoa lumelääkkeeseen luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisemisessä (Skeletal Related Events, SRE) eturauhassyöpäpotilailla. Tsoledronihappo 4 mg 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 % 4 mg:n tsoledronihapporyhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

Tsoledronihappohoitoa 4 mg saaneet potilaat raportoivat vähemmän kivun lisääntymistä kuin potilaat, jotka saivat lumelääkettä. Erot olivat merkitseviä kuukausina 3, 9, 21 ja 24. Tsoledronihappohoitoa (4 mg) saaneiden potilaiden ryhmässä havaittiin vähemmän patologisia murtumia. Hoidon teho oli heikompi potilailla, joilla oli blastisia leesioita. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 3.

Toiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli jokin muu kiinteä kasvain kuin rinta- tai eturauhassyöpä. Tsoledronihappo 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 % 4 mg:n tsoledronihapporyhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 3: Tehokkuustulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpäpotilaat)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luun sädehoito</u>	
	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke

n	214	208	214	208	214	208
Potilaiden osuus, joilla esiintyi SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-arvo	0,028		0,052		0,119	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	488	321	ES	ES	ES	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 pieneminen 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

ES Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

Taulukko 4: Tehokkuustulokset (potilaat, joilla on muita kiinteitä kasvaimia kuin rinta- tai eturauhassyöpä)

	SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke
n	257	250	257	250	257	250
Potilaiden osuus, joilla esiintyi SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-arvo	0,039		0,064		0,173	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	236	155	ES	ES	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 pieneminen 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

ES Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

Kolmannessa faasi III:n satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin tsoledronihappo 4 mg:aa pamidronaatti 90 mg:aan annosteltuina joka 3.–4. viikko. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli multipple myelooma tai rintasyöpä, johon liittyi ainakin yksi luuleesio. Tulokset osoittivat,

että tsoledronihappo 4 mg oli yhtä tehokas kuin 90 mg pamidronaattia luustotapahtumien ehkäisyssä. Monitapahtuma-analyysi paljasti merkitsevän, 16 % riskin pienentymisen potilailla, joita hoidettiin tsoledronihappo 4 mg:lla verrattuna pamidronaattihoidoa saaneisiin potilaisiin. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 5: Tehokkuustulokset (rintasyöpä- ja multippleli myeloomapotilaat)

	SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	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
Potilaiden osuus, joilla esiintyi SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-arvo	0,198		0,653		0,037	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	376	356	ES	714	ES	ES
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

ES Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

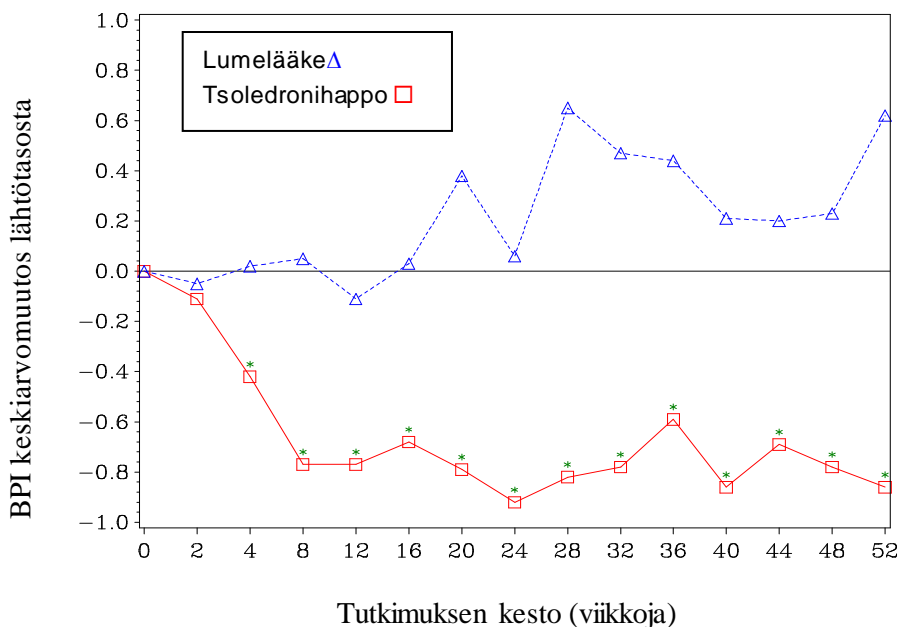
Tsoledronihappoa 4 mg tutkittiin myös kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 228 potilaalla, joilla oli rintasyövän aiheuttamia dokumentoituja luumetastaaseja. Tutkimuksessa arvioitiin tsoledronihapon 4 mg vaikutusta luustotapahtumien (skeletal related event, SRE) taajuussuhteeseen, 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 suhde oli tsoledronihapolla 0,628 ja lumelääkkeellä 1,096 (tapahtumat/henkilö vuoden aikana). 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-analyysissa tsoledronihappo 4 mg pienensi luustotapahtumien riskiä 41 %:lla (riskisuhde=0,59; p=0,019) lumehoitoon verrattuna.

Tsoledronihappohoitoa saaneessa ryhmässä kipu (Brief Pain Inventory (BPI) –asteikolla arvioituna) alkoi vähentyä tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen verrattuna neljän viikon kuluttua

verrattuna lumelääkkeeseen (Kuva 1). Kipu tsoledronihapporyhmässä oli johdonmukaisesti perustason 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 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 kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevan kahden keskeisen monikeskustutkimuksen tulokset yhdistettiin etukäteen suunnitellussa analyysissä. Korjattu seerumin kalsiumpitoisuus normalistui nopeammin päivänä 4 annoksella 8 mg tsoledronihappoa, ja päivänä 7 annoksilla 4 mg ja 8 mg tsoledronihappoa. Vasteprocentit olivat seuraavat:

Taulukko 6: Täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus eri päivinä yhdistetyissä kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevissa tutkimuksissa

	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 kulunut mediaaniaika oli 4 päivää. Mediaaniaika relapsiin (albumiinin suhteen korjatun seerumin kalsiumpitoisuuden suureneminen 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 tsoledronihappoannoksen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin uudelleen 8 mg:lla tsoledronihappoa 69 potilasta, joiden tila uusi tai jotka eivät vastanneet ensimmäiseen hoitoon (tsoledronihappo 4 mg, 8 mg tai pamidronaatti 90 mg). Näiden potilaiden vasteprosentti oli noin 52. Koska potilaita hoidettiin uudelleen vain 8 mg:n annoksella, tietoja 4 mg:n annokseen vertaamiseksi ei ole.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia, yleinen turvallisuusprofiili kaikissa kolmessa hoitoryhmässä (4 tai 8 mg tsoledronihappoa tai 90 mg pamidronaattia) oli samankaltainen haittavaikutusten tyypin ja vaikeusasteen suhteen.

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) 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 seulontavaihe, jonka aikana osallistujat käyttivät D-vitamiini- ja kalsiumlisää vähintään 2 viikon ajan. 1–< 3-vuotiaat potilaat saivat kliinisen tutkimusohjelman puitteissa 0,025 mg/kg tsoledronihappoa (maksimikerta-annos 0,35 mg) 3 kk välein ja 3–17-vuotiaat potilaat taas 0,05 mg/kg tsoledronihappoa (maksimikerta-annos 0,83 mg) 3 kk 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 7 yleisyyden mukaan ryhmiteltyinä. Ryhmittelyssä käytetään seuraavaa vakiintunutta luokitusta: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko

harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 7: Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla lapsilla havaitut haittavaikutukset¹

<i>Hermosto</i>	Yleinen:	Päänsärky
<i>Sydän</i>	Yleinen:	Takykardia
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen:	Nenänielutulehdus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleinen: Yleinen:	Oksentelu, pahoinvointi Vatsakipu
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleinen:	Raajojen kipu, nivelkipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen: Yleinen:	Kuume, väsymys Akuutin vaiheen reaktiot, kipu
<i>Tutkimukset</i>	Hyvin yleinen: Yleinen:	Hypokalsemia Hypofosfatemia

¹ Haittavaikutuksia, joiden esiintyvyyksiheys oli $< 5\%$, arvioitiin lääketieteellisesti ja kävi ilmi, että nämä tapaukset ovat johdonmukaisia tsoledronihapon hyvin vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla lapsilla tsoledronihappohoitoon näyttää liittyvän pamidronaattihoitoa suurempi akuutin vaiheen reaktioiden, hypokalsemian ja selittämättömän takykardian riski, mutta tämä eroavaisuus pieneni seuraavien infuusioiden jälkeen.

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihappoa sisältävän referenssilääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien 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 pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetikka

Annettaessa 5 ja 15 minuutin kertainfuusiona ja toistoannostelussa 2, 4, 8 ja 16 mg tsoledronihappoa 64 potilaalle, joilla oli luustometastaaseja, saatiin seuraavat farmakokineettiset tiedot, joiden todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

Tsoledronihappoinfuusion aloittamisen jälkeen lääkepitoisuudet plasmassa suurenevät nopeasti saavuttaen korkeimman pitoisuuden infuusion lopussa. Tämän jälkeen pitoisuudet nopeasti pienenevät ollen alle 10 % korkeimmasta arvosta neljän tunnin kuluttua ja alle 1 % 24 tunnin kuluttua, jonka jälkeen seuraa jakso, jolloin pitoisuus on erittäin pieni, alle 0,1 % korkeimmasta arvosta ennen seuraavaa infuusiota päivänä 28.

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se poistuu systeemisestä verenkierrosta nopeasti kahdessa vaiheessa; puoliintumisaikat 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. Tsoledronihappoa ei kertynyt plasmaan 28 päivän välein tapahtuvan toistuvan annon jälkeen. Tsoledronihappo ei metaboloidu, vaan se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisen 24 tunnin aikana $39 \pm 16\%$ annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. 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. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 % infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut plasman AUC:hen.

Tsoledronihapon farmakokineettisten tunnuslukujen vaihtelu potilaiden kesken oli suuri, 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. Eläinkokeiden mukaan $< 3\%$ annoksesta erittyi ulosteeseen, mikä viittaa siihen, ettei maksan toiminnalla ole oleellista merkitystä tsoledronihapon farmakokinetiikassa.

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa, munuaispuhdistuman ollessa $75 \pm 33\%$ kreatiniinipuhdistumasta. 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 30–5000 ng/ml). Plasman proteiineihin sitoutuminen on vähäistä sitoutumattoman tsoledronihappo-osuuden vaihdella 60 %:sta 77 %:iin tsoledronihappopitoisuuksilla 2 ng/ml ja 2000 ng/ml.

Erityisryhmät

Lapset

Rajalliset farmakokinetiikan tiedot vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavista lapsista viittaavat siihen, että tsoledronihapon farmakokinetiikka on 3–17-vuotiailla lapsilla samankaltainen kuin samanlaisia annoksia (mg/kg) käyttävillä aikuisilla. Ikä, paino, sukupuoli ja kreatiniinipuhdistuma eivät nähtävästi vaikuta systeemiseen tsoledronihappopitoisuuteen.

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 tutkimuksissa toistuvilla annoksilla oli primaarin hohkaluun lisääntyminen kasvavien eläinten pitkien luiden metafysialueilla lähes kaikilla annostasolla osoituksena yhdisteen farmakologisesta luun resorptiota estävästä aktiivisuudesta.

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 tarkoitettun 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. Rotilla 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 (E421)
Natriumsitraatti (E331)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa päästää kontaktiin kalsiumia sisältävien liuosten kanssa. Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pullo: 3 vuotta.

Valmiste tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Käyttämätön valmiste tulee hävittää.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

100 ml infuusionestettä läpinäkyvässä, värittömässä muovisessa (syklo-olefiinikopolymeeri) pullossa, jossa hiilifluoridipolymeeripäällysteinen bromobutyylikumitulppa ja alumiini-polypropyleenikorkki, jossa on tummanvioletti repäistävä polypropyleeniosa.

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 mg infuusioneste, liuos, toimitetaan yhden pullon yksikköpakkauksissa tai kerrannaispakkauksissa, jotka sisältävät 3, 4 tai 10 pakkausta, joista jokainen sisältää yhden pullon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lisätietoja Zoledronic acid Sandozin käsittelystä, mukaan lukien ohjeet pienennettyjen Zoledronic acid Sandoz -annosten valmistamisesta käyttövalmiin pullon avulla, ks. kohta 4.2.

Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin. Vain kertakäyttöön.

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

Terveydenhoidon ammattilaiset eivät saa hävittää käyttämätöntä Zoledronic acid Sandozia normaalin viemärijärjestelmän kautta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

29715

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.03.2020