

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic Acid Oresund Pharma 5 mg/100 ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito

- postmenopausaalisilla naisilla
- aikuisilla miehillä

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

Pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoito

- aikuisilla miehillä
- postmenopausaalisilla naisilla

joilla on suurentunut murtumien riski.

Pagetin luutaudin hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Zoledronic Acid Oresund Pharma -hoidon yhteydessä.

Osteoporoosi

Postmenopausaalisen osteoporoosin, miesten osteoporoosin ja pitkäaikaiseen glukokortikosteroidi- hoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa suositusannos on yksi 5 mg Zoledronic Acid Oresund Pharma-infuusio laskimoon kerran vuodessa.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoa osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan Zoledronic Acid Oresund Pharma-hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Jos potilaalla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma, on suositeltavaa antaa Zoledronic Acid Oresund Pharma- infuusio vasta, kun lonkkamurtuman korjausleikkauksesta on kulunut vähintään kaksi viikkoa (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma, on suositeltavaa antaa hänelle 50 000–125 000 KY:n kyllästysannos D-vitamiinia suun kautta tai lihakseen ennen ensimmäistä Zoledronic

Acid Oresund Pharma-infuusiota.

Pagetin luutauti

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät henkilöt (≥ 65 -vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Laskimoon.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöönliittyvät varotoimet

Munuaistoiminta

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

Heikentynyttä munuaisten toimintaa on todettu tsoledronihappohoidon jälkeen (ks. kohta 4.8), erityisesti niillä potilailla, joilla on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkeaineiden tai diureettien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5), tai joilla on

esiintynyt kuivumista tsoledronihappohoidon jälkeen. Potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintaa yhden antokerran jälkeen. Dialyysia vaativaa tai kuolemaan johtanutta munuaisten vajaatoimintaa on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautilia tai muiden yllämainittujen riskitekijöiden yhteydessä.

Seuraavat varotoimenpiteet tulee ottaa huomioon munuaishaittojen riskin vähentämiseksi:

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

Hypokalsemia

Hypokalsemia on hoidettava riittävällä kalsiumin ja D-vitamiinin saannilla ennen Zoledronic Acid Oresund Pharma

-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Muut mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt on myös hoidettava tehokkaasti (esim. heikentynyt lisäkilpirauhastoiminta, häiriöt kalsiumin imeytymisessä suolistosta). Lääkäreiden tulee harkita näiden potilaiden kliinistä seuranta.

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

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

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

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

Leuan osteonekroosi

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

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

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle :

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

Kaikkia potilaita tulee rohkaista tsoledronihappohoidon aikana säilyttämään hyvä suuhygienia, käymään

säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti suun alueella esiintyvistä oireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta, haavaumien parantumattomuudesta tai eritevuodosta. Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa varoen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa tulee välttää.

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

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia pokittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten 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 bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja 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 epätäydellisen murtuman varalta.

Yleistä

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

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

Korvakäytävän osteonekroosi

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

Apuaineita koskeva varoitus

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskausjaimetus

Raskaus

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

Imetys

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Infektiot	<i>Melko harvinaiset</i>	Influenssa, nenänielun tulehdus
Veri ja imukudos	<i>Melko harvinaiset</i>	Anemia

<i>Immuunijärjestelmä</i>	<i>Tuntematon**</i>	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien harvinaisissa tapauksissa bronkookonstriktio, nokkosihottuma ja angioedeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	<i>Yleiset</i>	Hypokalsemia*
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ruokahalun heikentyminen

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

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

Tiettyjen häirtavaikutusten kuvaus

Eteisvärinä

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

Luokkavaikutukset:

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Hypokalsemia

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

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

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

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

Paikallisreaktiot

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

Leuan osteonekroosi

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bisfosfonaattien selektiivinen vaikutus luuhun perustuu niiden voimakkaaseen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun.

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

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

Kliininen teho postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa (PFT)

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

Vaikutus morfometrisiin nikamamurtumiin

Tsoledronihappo vähensi merkittävästi nikamamurtumien esiintyvyyttä kolmen vuoden hoitajakson aikana, ja vaikutus oli havaittavissa jo vuoden kuluttua (ks. Taulukko 2).

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

Tulos	Tsoledronihappo (%)	Lumelääke (%)	Murtumien esiintyvyyden absoluuttinen väheneminen, % (luottamusväli)	Murtumien esiintyvyyden suhteellinen väheneminen, % (luottamusväli)
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-1 vuotta)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**

Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-2 vuotta)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-3 vuotta)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p < 0,0001				

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

Vaikutus lonkkamurtumiin

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

Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

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

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

Tulos	Tsoledronihappo (N = 3 875) tapahtumat (%)	Lumelääke (N = 3 861) tapahtumat (%)	Murtumien absoluuttinen väheneminen, % (luottamusväli)	Murtumariskin suhteellinen väheneminen, % (luottamusväli)
Mikä tahansa kliininen murtuma (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliininen nikamamurtuma (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Muu kuin nikamamurtuma (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-arvo < 0,001; **p-arvo < 0,0001 (1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta (2) Myös rintarangan ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat				

Vaikutus luun mineraalitiheyteen (BMD)

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

Luun histologia

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

Luun aineenvaihdunnan merkkiaineet

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

Vaikutus pituuteen

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

Toimintarajoitusten esiintymisaika

Lumelääkkeeseen verrattuna tsoledronihappo vähensi merkitsevästi päiviä, jolloin potilailla esiintyi selkäkivusta johtuvia toiminnanrajoituksia (17,9 päivällä) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa selkävun takia (11,3 päivällä). Lumelääkkeeseen verrattuna tsoledronihappo vähensi merkitsevästi myös päiviä, jolloin potilailla esiintyi luumurtumista johtuvia toiminnanrajoituksia (vähennettiin 2,9 vrk) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa luumurtumien takia (vähennettiin 0,5 vrk) (kaikki $p < 0,01$).

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

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

Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

Tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuus on esitetty Taulukossa 4.

Taulukko 4 Eri hoitojen vertailu tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuuden suhteen

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

*p < 0,05, **p < 0,01

(1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta

(2) Kattoi myös rinta- ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat

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

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

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

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

HORIZON-RFT-tutkimuksessa tsoledronihappo-hoito suurensi merkitsevästi lonkan ja reisiluun kaulan luun kokonaismineraalitiheyttä kaikkina ajankohtina verrattuna lumelääkkeeseen.

Tsoledronihappo-hoito johti luun mineraalitiheyden suurenemiseen 5,4 % koko lonkan alueella ja 4,3 % reisiluun kaulan alueella 24 kk:n aikana verrattuna lumelääkkeeseen.

Kliininen teho miehillä

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

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

Kliininen teho pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvässä osteoporoosissa

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

Vaikutus luuntiheyteen (BMD)

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

Kliininen teho Pagetin luutaudin hoidossa

Tsoledronihappoa on tutkittu yli 30-vuotiailla ensisijaisesti lievää tai keskivaikeaa radiologisesti

diagnosoitua Pagetin luutautia sairastavilla miehillä ja naisilla (mediaani S-AFOS tutkimuksen alussa 2,6–3,0 kertaa ikään suhteutettu normaalin vaihteluvälin maksimi).

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Jakautuminen

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

Eliminaatio

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

Tsoledronihappo ei metaboloitu vaan se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisen 24 tunnin aikana 39 ± 16 % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. Tämä luhun sitoutuminen on yhteinen ominaisuus kaikille bisfosfonaateille ja on oletettavasti seurausta siitä, että ne ovat rakenteellisesti pyrofosfaatinanalogeja. Kuten muutkin bisfosfonaatit, tsoledronihappo sitoutuu luhun hyvin pitkäksi aikaa. Luukudoksesta se vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja

eliminoituu munuaisten kautta. Elinistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta $5,04 \pm 2,5$ h, eikä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Tsoledronihapon plasmapuhoituman vaihtelu yksiköiden kesken oli 36 % ja yksikön sisällä 34 %. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 % infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut plasman AUC:hen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Erityisryhmät (ks. kohta 4.2)

Munuaisten vajaatoiminta

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

5.3 Pre kliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

Lisääntymistoksisuus

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

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Natriumsitraatti (E331)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmiste ei saa joutua kosketuksiin kalsiumia sisältävien liuosten kanssa. Zoledronic Acid Oresund Pharma
-valmistetta ei saa sekoittaa tai antaa laskimoon muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pussi: 3 vuotta

Pussin avaamisen jälkeen valmiste on käytettävä heti mikrobiologisen kontaminaation välttämiseksi. Jos sitä ei käytetä heti, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C. Jääkappikylmän liuoksen tulee sitten antaa tasoittua huonelämpötilaan ennen antoa.

6.4 Säilytys

Avaamaton pussi ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33091

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic Acid Oresund Pharma 5 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En infusionspåse med lösning innehåller zoledronsyramonohydrat motsvarande 5 mg zoledronsyra.

Detta läkemedel innehåller 2,2–3,1 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av osteoporos

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer, inklusive de som nyligen fått en höftfraktur efter lågenergitrauma.

Behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer

Behandling av Pagets sjukdom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Patienterna måste vara väl hydrerade före administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma. Detta är särskilt viktigt för äldre (≥ 65 år) och för patienter som får behandling med diuretika.

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med Zoledronic Acid Oresund Pharma - administreringen.

Osteoporos

För behandling av post-menopausal osteoporos, osteoporos hos män och behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider är den rekommenderade dosen en dos av 5 mg Zoledronic Acid Oresund Pharma som intravenös infusion administrerad en gång per år.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning av Zoledronic Acid Oresund Pharma för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

För patienter som nyligen har fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, rekommenderas att

infusionen med Zoledronic Acid Oresund Pharma ges minst två veckor efter att höftfrakturen åtgärdats (se avsnitt 5.1). Hos patienter som nyligen har fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, rekommenderas att en laddningsdos mellan 50 000 till 125 000 IE av vitamin D ges oralt eller via intramuskulär administrering före den första Zoledronic Acid Oresund Pharma-infusionen

Pagets sjukdom

För behandling av Pagets sjukdom: Zoledronic Acid Oresund Pharma ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av Pagets sjukdom. Rekommenderad dos är en engångsdos 5 mg Zoledronic Acid Oresund Pharma som intravenös infusion. Till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att ett tillägg ges av kalcium motsvarande åtminstone 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter Zoledronic Acid Oresund Pharma - administreringen (se avsnitt 4.4).

Upprepad behandling av Pagets sjukdom: Efter initial behandling av Pagets sjukdom med zoledronsyra observerades en långvarig remissionsperiod hos de patienter som svarade på behandlingen. Upprepad behandling av patienter som fått återfall består av ytterligare en intravenös infusion av Zoledronic Acid Oresund Pharma 5 mg efter en period av ett år eller mer från den första behandlingen. Det finns begränsad data från upprepad behandling av Pagets sjukdom (se avsnitt 5.1).

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Zoledronic Acid Oresund Pharma är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance <35 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med kreatininclearance ≥ 35 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig eftersom biotillgänglighet, distribution och eliminering är lika hos äldre och yngre personer.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Zoledronic Acid Oresund Pharma för barn och ungdom under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Zoledronic Acid Oresund Pharma (5 mg i 100 ml färdig infusionslösning) administreras intravenöst via en infusions slang med luftkammare och med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. För information om infusion av Zoledronic Acid Oresund Pharma, se avsnitt 6.6.

Bipacksedeln och påminnelsekortet ska lämnas till patienter som behandlas med zoledronsyra.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon annan bisfosfonat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Patienter med hypokalcemi (se avsnitt 4.4).
- Gravt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance <35 ml/min (se avsnitt 4.4).
- Gravitet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Njurfunktion

Användning av Zoledronic Acid Oresund Pharma till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <35 ml/min) är kontraindicerat på grund av ökad risk för njursvikt i denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion har observerats efter administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma (se avsnitt 4.8), framförallt hos patienter med tidigare känd njurfunktionsnedsättning eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling (se avsnitt 4.5) eller dehydrering som inträffat efter administrering av zoledronsyra. Nedsatt njurfunktion har observerats hos patienter efter en engångsadministrering. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys eller med fatal utgång har inträffat hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion eller med någon av de riskfaktorer som beskrivs ovan.

Följande försiktighetsåtgärder ska beaktas i syfte att minska risken för renala biverkningar:

- Kreatininclearance bör beräknas baserat på faktisk kroppsvikt med användning av Cockcroft Gaultformeln före varje dos av Zoledronic Acid Oresund Pharma.
- Övergående förhöjning av serumkreatinin kan vara högre hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion.
- Regelbunden kontroll av serumkreatinin ska övervägas hos riskpatienter.
- Zoledronic Acid Oresund Pharma ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av andra läkemedel som kan påverka njurfunktionen (se avsnitt 4.5).
- Patienter, framförallt äldre patienter och de som behandlas med diuretika, måste vara väl hydrerade före administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma.
- En engångsdos Zoledronic Acid Oresund Pharma ska inte överstiga 5 mg och infusionstiden ska vara minst 15 minuter (se avsnitt 4.2).

Hypokalcemi

Hypokalcemi måste behandlas genom intag av tillräckliga doser kalcium och vitamin D innan behandling med Zoledronic Acid Oresund Pharma påbörjas (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen måste även behandlas effektivt (t.ex. minskad mängd paratyroideahormon, bristfällig absorption av kalcium från tarmen). Läkare bör överväga klinisk kontroll av dessa patienter.

Pagets sjukdom karakteriseras av ökad benomsättning. På grund av att zoledronsyra har snabbt insättande effekt på benomsättningen, kan övergående hypokalcemi, ibland symtomatisk, utvecklas. Denna är ofta svårast under de första 10 dagarna efter infusionen av Zoledronic Acid Oresund Pharma (se avsnitt 4.8).

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma. Till patienter med Pagets sjukdom rekommenderas dessutom starkt att tillägg ges av kalcium motsvarande minst 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma (se avsnitt 4.2). Patienterna ska informeras om symtomen på hypokalcemi och kontrolleras på lämpligt sätt under tiden denna risk kvarstår. Kontroll av serumkalcium före infusion av Zoledronic Acid Oresund Pharma rekommenderas för patienter med Pagets sjukdom.

Svår skelett-, led- och/eller muskelsmärta, vilken i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning, har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med bisfosfonater, inklusive Zoledronic Acid Oresund Pharma (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken (ONJ)

Efter marknadsgodkännandet har ONJ rapporterats hos patienter som får Zoledronic Acid Oresund Pharma mot benskörhet (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen. En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Zoledronic Acid Oresund Pharma hos patienter med samtida riskfaktorer.

Följande bör beaktas vid bedömningen av en patients risk att utveckla osteonekros i käken:

- Potensen av det läkemedel som hämmar benresorption (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk för parenteral administration) och den kumulativa dosen.
- Cancer, komorbida tillstånd (t ex anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning.
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling mot huvud och hals.

- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandproteser, tidigare tandsjukdomar invasiva tandingrepp, t ex. tandextraktioner.

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller, och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som dental rörlighet, smärta eller svullnad, sår som inte läker eller vätskar under behandling med zoledronsyra. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras med försiktighet och bör undvikas i nära anslutning till zoledronsyra-behandling.

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

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller lumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonat-behandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta/risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symtom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Allmänt

Incidensen av symtom inom de tre första dagarna efter administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma kan minskas genom intag av paracetamol eller ibuprofen kort efter administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma.

Patienter som behandlas med Zoledronic Acid Oresund Pharma skall inte samtidigt behandlas med andra läkemedel som innehåller zoledronsyra eller andra bisfosfonater, då den kombinerade effekten av dessa medel är okända.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma.

Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts. Zoledronsyra metaboliseras inte systemiskt och påverkar inte humana cytokrom P450-enzym *in vitro* (se avsnitt 5.2). Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bortträngningsinteraktioner med läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolika.

Zoledronsyra elimineras genom renal utsöndring. Försiktighet ska iakttas då Zoledronic Acid Oresund Pharma administreras tillsammans med läkemedel som har en betydande inverkan på njurfunktionen (t.ex. aminoglykosider eller diuretika, vilka kan ge dehydrering) (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan systemisk exponering öka av samtidigt administrerade läkemedel, vilka primärt utsöndras via njuren.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Zoledronic Acid Oresund Pharma är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med zoledronsyra saknas. Djurstudier med zoledronsyra har visat på reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive missbildningar (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Amning

Zoledronic Acid Oresund Pharma är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är inte känt om zoledronsyra passerar över i bröstmjölk.

Fertila kvinnor

Zoledronic Acid Oresund Pharma rekommenderas inte för kvinnor i fertil ålder.

Fertilitet

Zoledronsyra studerades i råttor för utvärdering av potentiella effekter på fertiliteten hos moderdjur och F1-generationen. Resultatet blev överdrivna farmakologiska effekter, vilka ansågs relaterade till substansens hämning av skeletal kalciummobilisering, vilket resulterade i periparturient hypokalcemi, en klasseffekt av bisfosfonater, dystoki och att studien avbröts i förtid. Dessa resultat omintetgjorde bestämning av den definitiva effekten av zoledronsyra på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar, såsom yrsel, kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Den totala andelen patienter som upplevde biverkningar var 44,7 %, 16,7 % och 10,2 % efter den första, andra respektive tredje infusionen. Incidensen av individuella biverkningar efter den första infusionen var: feber (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensaliknande symtom (6,7 %), artralgi (4,8 %) och huvudvärk (5,1 %). Incidensen av dessa biverkningar minskade märkbart vid fortsatta årliga doser av zoledronsyra. De flesta av dessa biverkningar uppträder inom de tre första dagarna efter administrering av zoledronsyra. De flesta av dessa biverkningar var milda till måttliga och upphörde inom 3 dagar efter att de började. Andelen patienter som upplevde biverkningar efter infusion var lägre i en mindre studie (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % efter första, andra respektive tredje infusionen), där profylax mot dessa biverkningar användes.

Biverkningstabell

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvensområde enligt MeDRA. Frekvensområden definieras enligt följande vedertagna definition: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Infektioner och infestationer	<i>Mindre vanliga</i>	Influensa, nasofaryngit
Blodet och lymfsystemet	<i>Mindre vanliga</i>	Anemi
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Överkänslighetsreaktioner inklusive sällsynta fall av bronkkonstriktion, urtikaria och angioödem samt mycket sällsynta fall av anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	<i>Vanliga</i>	Hypokalcemi*
	<i>Mindre vanliga</i>	Minskad aptit
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga</i>	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i>	Huvudvärk, yrsel
	<i>Mindre vanliga</i>	Letargi, parestesi, dåsigheit, darrrningar, synkopé, dysgeusi
Ögon	<i>Vanliga</i>	Okulär hyperemi
	<i>Mindre vanliga</i>	Konjunktivit, ögonsmärta
	<i>Sällsynta</i>	Uveit, episklerit, irit
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Sklerit och paraoftalmi
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga</i>	Svindel
Hjärtat	<i>Vanliga</i>	Förmaksflimmer
	<i>Mindre vanliga</i>	Hjärtklappning
Blodkärl	<i>Mindre vanliga</i>	Hypertoni, rodnad
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Hypotension (vissa patienter hade underliggande riskfaktorer)
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	<i>Mindre vanliga</i>	Hosta, dyspné
Magtarmkanalen	<i>Vanliga</i>	Illamående, kräkningar, diarré
	<i>Mindre vanliga</i>	Dyspepsi, magsmärta i övre delen av buken, magsmärta, gastroesofagal refluxsjukdom, förstoppning, muntorrhet, esofagit, tandvärk, gastrit [#]
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga</i>	Utslag, hyperhidros, klåda, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga</i>	Skelettsmärta, artralgi, myalgi, ryggsmärta, smärta i extremiteter

	<i>Mindre vanliga</i>	Nacksmärta, muskelstelhet, svullna leder, muskelpasmer, axelsmärta, muskuloskeletal bröstorgssmärta, muskel- och skelettsmärta, stelhet i leder, artrit, muskelsvaghet
	<i>Sällsynta</i>	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer+ (bisfosfonat klassbiverkning)
	<i>Mycket sällsynta</i>	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Osteonekros i käken (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
<i>Njurar och urinvägar</i>	<i>Mindre vanliga</i>	Förhöjt s-kreatinin, pollakisuri, proteinuri
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Nedsatt njurfunktion. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys och sällsynta fall med fatal utgång har rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling eller dehydrering efter infusion (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>	<i>Mycket vanliga</i>	Feber
	<i>Vanliga</i>	Influensaliknande symptom, rysningar, trötthet, asteni, smärta, svaghet, reaktion vid infusionsstället
	<i>Mindre vanliga</i>	Perfert ödem, törst, akutfasreaktion, bröstsmärta som inte kommer från hjärtat
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Dehydrering sekundärt till symptom som uppträtt efter dosering såsom feber, kräkningar och diarré
<i>Undersökningar</i>	<i>Vanliga</i>	Ökat C-reaktivt protein
	<i>Mindre vanliga</i>	Minskad kalciummängd i blodet

Observerats hos patienter som samtidigt tagit kortikosteroider

* Endast vanlig vid Pagets sjukdom.

** Baserat på rapporter efter marknadsföring. Frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data.

+ Rapporterat efter marknadsföring.

Beskrivning av valda biverkningar

Förmaksflimmer

I studien HORIZON – Pivotal Fracture Trial (PFT) (se avsnitt 5.1) var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som behandlades med zoledronsyra respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer som rapporterades som allvarlig biverkning var förhöjd hos patienter som erhöll zoledronsyra (1,3 %) (51 av 3 862) jämfört med patienter som erhöll placebo (0,6 %) (22 av 3 852). Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer är okänd. I osteoporosstudierna (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial (RFT)) var den poolade incidensen av förmaksflimmer jämförbar mellan zoledronsyra (2,6 %) och placebo (2,1 %). För förmaksflimmer rapporterat som allvarlig biverkning var den poolade incidensen 1,3 % för zoledronsyra och 0,8 % för placebo.

Klasseffekter

Nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra har satts i samband nedsatt njurfunktion, vilket visat sig som försämrad njurfunktion (dvs. ökad halt av serumkreatinin) och i sällsynta fall akut njursvikt. Försämrad njurfunktion har observerats efter administrering av zoledronsyra, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller

ytterligare riskfaktorer (t.ex. hög ålder, cancerpatienter som får kemoterapi, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling, svår dehydrering), av vilka majoriteten erhöll en 4 mg-dos var 3-4:e vecka, men det har även observerats hos patienter efter en engångsdos.

I en klinisk studie avseende osteoporos, var ändringen i kreatininclearance (årligen kontrollerad före dostillfället) och incidensen av njursvikt och nedsatt njurfunktion jämförbar för både de zoledronsyre- och placebobehandlade grupperna under tre år. En övergående höjning av serumkreatinin observerades inom 10 dagar hos 1,8 % av de zoledronsyrebehandlade patienterna jämfört med 0,8 % av de placebobehandlade patienterna.

Hypokalcemi

I en klinisk studie avseende osteoporos, hade ca 0,2 % av patienterna märkbara sänkningar av serumkalciumnivåerna (mindre än 1,87 mmol/l) efter administrering av zoledronsyra. Inga symtomatiska fall av hypokalcemi observerades.

I studier av Pagets sjukdom observerades symtomatisk hypokalcemi hos ca 1 % av patienterna, vilka alla senare normaliserades.

Grundat på laboratorieundersökning förelåg övergående asymtomatiska kalciumnivåer under det normala referensintervallet (mindre än 2,10 mmol/l) hos 2,3 % av zoledronsyrebehandlade patienter i en stor klinisk studie jämfört med 21 % av de zoledronsyrebehandlade patienterna i studierna avseende Pagets sjukdom. Frekvensen av hypokalcemi var betydligt lägre vid de följande infusionerna.

Alla patienter erhöll tillräckligt tillägg av vitamin D och kalcium i den post-menopausala osteoporosstudien, studien avseende prevention av kliniska frakturer efter höftfraktur och studierna avseende Pagets sjukdom (se också avsnitt 4.2). I studien avseende prevention av kliniska frakturer efter att patienten nyligen fått en höftfraktur mättes inte vitamin D-nivåerna rutinemässigt, men majoriteten av patienterna gavs en laddningsdos av vitamin D före administrering av zoledronsyra (se avsnitt 4.2).

Lokala reaktioner

I en stor klinisk studie, har lokala reaktioner vid infusionsstället, t.ex. rodnad, svullnad och/eller smärta, rapporterats (0,7 %) efter administrering av zoledronsyra.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, huvudsakligen hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, inklusive zoledronsyra (se avsnitt 4.4). I en stor klinisk studie med 7 736 patienter, rapporterades osteonekros i käken hos en patient som behandlats med zoledronsyra och en patient som behandlats med placebo. Fall av ONJ rapporterats för zoledronsyra efter marknadsgodkännandet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosing

Klinisk erfarenhet av akut överdosing är begränsad. Patienter som har fått högre doser än rekommenderat måste kontrolleras noga. Kliniskt betydelsefull hypokalcemi kan eventuellt gå tillbaka genom tillägg av oralt kalcium och/eller en intravenös infusion av kalciumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

Den selektiva effekten på skelettet av bisfosfonater härrör från deras höga affinitet till mineraliserad benvävnad.

Det molekylära huvudmålet för zoledronsyra i osteoklasterna är enzymet farnesylpyrofosfatsyntas. Den långa effektdurationen av zoledronsyra kan tillskrivas dess höga bindningsaffinitet till det aktiva stället för farnesylpyrofosfatsyntas (FPP) och dess starka bindningsaffinitet till benmineral.

Behandling med zoledronsyra minskade snabbt benomsättningshastigheten från post-menopausala nivåer med det lägsta värdet för resorptionsmarkörer observerat vid 7 dagar och för bennybildningsmarkörer vid 12 veckor. Därefter stabiliserades benmarkörerna inom det pre-menopausala intervallet. Det skedde ingen progressiv minskning av benomsättningsmarkörer med årlig upprepad dosering.

Klinisk effekt vid behandling av post-menopausal osteoporos (PFT)

Effekten och säkerheten av zoledronsyra 5 mg en gång om året under tre påföljande år visades för postmenopausala kvinnor i (7 736 kvinnor i åldern 65-89 år) med endera : benmineraldensitet (BMD) i lårbenshals med en T-score $\leq -1,5$ och åtminstone två milda eller en måttlig nuvarande kotfraktur(er); eller en BMD i lårbenshals med T-score $\leq -2,5$ med eller utan bevis på nuvarande kotfraktur. 85 % av patienterna hade inte tidigare behandlats med bisfosfonater. Kvinnor som blev undersökta för incidensen av kotfrakturer erhöll inte samtidig annan behandling för osteoporos, vilket var tillåtet för de kvinnor som undersöktes med avseende på höft – och alla kliniska frakturer. Samtidig annan osteoporosbehandling inkluderade: calcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonsubstitutionsbehandling, tibolon, men exkluderade andra bisfosfonater. Alla kvinnor erhöll dagligen 1 000 till 1 500 mg av elementärt kalcium samt 400 till 1 200 IE vitamin D tillägg.

Effekt på morfometriska kotfrakturer

Zoledronsyra minskade signifikant incidensen av en eller flera nya kotfrakturer under tre år och så tidigt som vid ett år (se tabell 2).

Tabell 2 Sammanfattning av effekten på kotfrakturer vid 12, 24 och 36 månader

Resultat	Zoledronsyra (%)	Placebo (%)	Absolut minskning av frakturincidens % (CI)	Relativ minskning av frakturincidens % (CI)
Åtminstone en ny kotfraktur (0-1 år)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Åtminstone en nykotfraktur (0-2 år)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Åtminstone en ny kotfraktur (0-3 år)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p <0,0001				

Patienter i åldrarna 75 år och äldre som behandlades med zoledronsyra visade en 60 % minskning i risk för kotfrakturer jämfört med patienter som erhöll placebo (p <0,0001).

Effekt på höftfrakturer

Zoledronsyra visade en jämn effekt under 3 år, vilket resulterade i en 41 % minskning i risken för höftfrakturer (95 % CI, 17 % till 58 %). Frekvensen av höftfrakturer var 1,44 % för zoledronsyra-behandlade patienter jämfört med 2,49 % för placebobehandlade patienter. Riskreduktionen var 51 % hos bisfosfonatnaiva patienter och 42 % hos patienter som tilläts undergå samtidig osteoporosbehandling.

Effekt på kliniska frakturer

Alla kliniska frakturer verifierades med hjälp av röntgen och /eller kliniska undersökningar. En sammanfattning av resultaten presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Jämförelse av incidensen av viktiga kliniska fraktur- variabler mellan behandlingar under 3 år

Resultat	Zoledronsyra (N=3 875) händelser (%)	Placebo (N=3 861) händelser (%)	Absolut minskning av frakturhändelser % (CI)	Relativ risk minskning av frakturincidens % (CI)
Övriga kliniska frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23;42)**
Kliniska vertebrala frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63;86)**
Icke - vertebrala frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

*p-värde <0,001, **p-värde <0,0001
(1) Exkluderande finger, tå och ansiktsfrakturer
(2) Inklusiva kliniska brösttryggs och kliniska ländryggsfrakturer

Effekt på benmineraltäteten (BMD)

Zoledronsyra ökade signifikant BMD i ländryggen, höft och distala radius relativt jämfört med placebo vid alla tidpunkter (6, 12, 24 och 36 månader). Behandling med zoledronsyra resulterade i en 6,7 % ökning av BMD i ländryggen, 6,0 % vid total höft, 5,1 % i lårbenshalsen och 3,2 % i distala radius jämfört med placebo under tre år.

Benhistologi

Benbiopsier erhöles från höftbenskammen ett år efter att den tredje årliga dosen hos 152 postmenopausala patienter med osteoporos behandlade med zoledronsyra (N=82) eller placebo (N=70). Histomorfometrisk analys visade en 63 % minskning i benomsättning. Hos patienter som behandlades med zoledronsyra, upptäcktes ingen osteomalaci, benmärgsfibros eller woven bone. Tetracyklmärke kunde påvisas i alla prov utom i ett av de 82 biopsierna, vilka erhöles från zoledronsyra behandlade patienter. Mikrodatortomografianalys (μ CT) visade en ökad trabekulär benvolym och bevarande av trabekulär benarkitektur hos patienter behandlade med zoledronsyra jämfört med placebo.

Benomsättningsmarkörer

Benspecifika alkaliska fosfataser (BSAP), S-N-terminal propeptid av typ I collagen (PNIP) och Sbeta-C-telopeptider (b-CTX) värderades i en subgrupp från 517 till 1 246 patienter vid jämna intervall under studien. Behandling med 5 mg zoledronsyra årligen minskade signifikant BSAP med 30 % jämfört med startvärdet vid 12 månader, vilket var 28 % under startvärdet vid 36 månader. PINP var signifikant minskat med 61 % under startvärdet vid 12 månader och var vid 52 % under värdet vid 36 månader. B-CTX var signifikant minskat med 61 % jämfört med startvärdet vid 12 månader och var konstant med 55 % under startvärdet vid 36 månader. Under hela denna tid var nivån av benomsättningsmarkörerna inom det premenopausala intervallet i slutet av varje år. Upprepad dosering resulterade inte i ytterligare reduktion av benomsättningsmarkörerna.

Effekten på kroppslängden

I 3 års- osteoporosstudien mättes kroppslängden årligen med hjälp av stadiometer. Zoledronsyra gruppen redovisade ca 2,5 mm mindre längdminskning jämfört med placebo (95 % CI: 1,6 mm, 3,5 mm (p <0,0001).

Antal dagar med funktionsnedsättning

Zoledronsyra minskade signifikant medelvärdet av antalet dagar med begränsad aktivitet och dagar med sängläge på grund av ryggsmärta med 17,9 dagar respektive 11,3 dagar jämfört med placebo och minskade signifikant medelvärdet av antalet dagar med begränsad aktivitet och dagar med sängläge på grund av frakturer med 2,9 dagar respektive 0,5 dagar jämfört med placebo (alla p <0,01).

Klinisk effekt vid behandling av osteoporos hos patienter med ökad risk för frakturer efter att nyligen drabbats av höftfraktur (RFT)

Incidensen av kliniska frakturer, inklusive vertebrala-, icke-vertebrala - och höftfrakturer, bedömdes hos 2 127 män och kvinnor i åldern 50-95 år (medelålder 74,5 år) som nyligen (inom 90 dagar) fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, vilka följdes upp i medeltal under 2 år med studiebehandling. Ungefär 42 % av patienterna hade en BMD i lårbenshalsen med en T-score under -2,5 och cirka 45 % av patienterna hade en

T-score högre än -2,5. Zoledronsyra administrerades en gång per år, tills dess att åtminstone 211 patienter i studiepopulationen hade bekräftade kliniska frakturer. Vitamin D nivåerna mättes inte rutinmässigt, men en laddningsdos av vitamin D (50 000 till 125 000 IE peroralt eller via intramuskulär administrering) gavs till majoriteten av patienter 2 veckor före infusion. Alla deltagare erhöll dagligen 1 000 mg till 1 500 mg av elementärt kalcium plus 800 till 1 200 IE av vitamin D tillägg. Nitiofem procent av patienterna fick sin infusion två eller flera veckor efter att deras höftfraktur åtgärdats och mediantiden för infusion var cirka sex veckor efter att höftfrakturen åtgärdats. Den primära effektvariabeln var incidensen av kliniska frakturer under studieperioden.

Effekt på alla kliniska frakturer

Incidenserna för viktiga kliniska frakturvariabler presenteras i tabell 4.

Tabell 4 Jämförelse av incidensen för viktiga kliniska frakturvariabler mellan behandlingar

Resultat	Zoledronsyra (N=1 065) händelser (%)	Placebo (N=1 062) händelser (%)	Aolut minskning av frakturhändelser % (CI)	Relativ risk minskning av frakturincidens % (CI)
Övriga kliniska frakturer	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliniska vertebrala frakturer	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Icke-vertebrala frakturer	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-värde < 0,05, **p-värde < 0,01, (1) exklusive finger, tå och ansiktsfrakturer (2) Inklusiva kliniska bröst- och kliniska ländkotsfrakturer				

Studien var inte designad att upptäcka signifikanta skillnader i höftfrakturer, men en trend sågs för minskning av nya höftfrakturer.

Den totala mortaliteten var 10 % (101 patienter) i den zoledronsyra-behandlade gruppen jämfört med 13 % (141 patienter) i placebogruppen. Detta motsvarar en minskning av risken med 28 % för den totala mortaliteten (p=0,01).

Incidensen av fördröjd höftfrakturläkning var jämförbar mellan zoledronsyra (34 [3,2 %]) och placebo (29 [2,7 %]).

Effekt på benmineraltätheten (BMD)

I HORIZON-RFT studien ökade behandlingen med zoledronsyra BMD i totala höften och i lårbenshalsen i förhållande till behandlingen med placebo vid alla tidpunkter. Behandlingen med zoledronsyra resulterade i en ökning av BMD med 5,4 % i den totala höften och med 4,3 % i lårbenshalsen under 24 månader jämfört med placebo.

Kliniska effekter hos män

I HORIZON-RFT-studien randomiserades 508 män till studien och vid 24 månader uppmättes BMD i 185 patienter. Vid 24 månader observerades en liknande signifikant ökning av BMD med 3,6 % i total höft hos zoledronsyra behandlade patienter jämförbart med effekterna som observerats hos postmenopausala kvinnor i HORIZON-PFT-studien. Studien var inte designad för att ha statistisk power att visa en minskning av kliniska frakturer hos män; incidensen av kliniska frakturer var 7,5 % hos män behandlade med zoledronsyra jämfört med 8,7 % för placebo.

I en annan studie med män (studie CZOL446M2308) var en årlig infusion av zoledronsyra inte underlägsen veckovis alendronatbehandling när det gäller ändringen i procent av BMD i ländryggen vid månad 24 i förhållande till startvärdet.

Klinisk effekt vid osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

Effekten och säkerheten av zoledronsyra vid behandling och prevention av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider undersöktes i en randomiserad, dubbel-blind, stratifierad, aktivt-kontrollerad multicenterstudie med 833 män och kvinnor i åldern 18-85 år

(medelålder för män 56,4 år, för kvinnor 53,5 år) behandlade med > 7,5 mg/dag oralt prednison (eller motsvarande). Patienterna stratifierades med hänsyn till durationen av kortikosteroidanvändning före randomisering (≤ 3 månader jämfört med > 3 månader). Studien pågick under ett år. Patienterna randomiserades antingen till zoledronsyra 5 mg engångsinfusion eller till risedronat 5 mg dagligen peroralt under ett år. Alla deltagare behandlades med 1 000 mg elementärt kalcium samt 400 till 1000 IE vitamin D tillägg per dag. Effekt ansågs föreligga om non-inferiority jämfört med risedronat visades sekvensiellt avseende förändringen i procent av BMD i ländryggen vid 12 månader i förhållande till ursprungsvärdena i subgrupperna för behandling respektive prevention. Majoriteten av patienterna fortsatte med kortikosteroider under det år studien pågick.

Effekt på benmineraltäteten (BMD)

Ökningen av BMD var signifikant högre i den zoledronsyra-behandlade gruppen i ländryggen och lårbenshalsen vid 12 månader jämfört med risedronat (alla $p < 0,03$). I subpopulationen av patienter som erhöll kortikosteroider längre än 3 månader före randomiseringen, ökade zoledronsyra BMD i ländryggen med 4,06 % jämfört med 2,71 % för risedronat (skillnad i medelvärde: 1,36 %; $p < 0,001$). I den subpopulation av patienter som erhöll kortikosteroider i upp till 3 månader före randomiseringen ökade zoledronsyra BMD i ländryggen med 2,6 % jämfört med 0,64 % för risedronat (skillnad i medelvärde: 1,96 %; $p < 0,001$). Studien hade inte statistisk styrka för att påvisa en minskning av kliniska frakturer jämfört med risedronat. Incidensen av frakturer var 8 för zoledronsyra-behandlade patienter jämfört med 7 för risedronatbehandlade patienter ($p=0,8055$).

Klinisk effekt vid behandling av Pagets sjukdom

Zoledronsyra har studerats på manliga och kvinnliga patienter över 30 år med i första hand mild till måttlig Pagets sjukdom (alkalisk fosfatasnivå i serum 2,6-3,0 gånger (median) övre gränsen för det åldersspecifika, normala referensintervallet, vid studiestart) bekräftad med röntgen.

Effekten av en infusion med 5 mg zoledronsyra jämfört med dagliga doser av 30 mg risedronat administrerat i 2 månader visades i två studier på 6 månader. Efter 6 månader visade zoledronsyra 96 % (169/176) terapeutiskt svar och 89 % (156/176) normalisering av alkaliska fosfataser i serum (SAP) jämfört med 74 % (127/171) och 58 % (99/171) för risedronat (alla $p < 0,001$).

I poolade resultat observerades liknande minskning av svårighetsgrad av smärta och smärtpåverkan i förhållande till utgångsläget för zoledronsyra och risedronat under 6 månader.

Patienter som bedömdes ha svarat kliniskt vid slutet av huvudstudien på 6 månader fick ingå i en förlängd uppföljningsperiod. Av 153 patienter behandlade med zoledronsyra och 115 patienter med risedronat som deltog i den förlängda observationsstudien, efter en uppföljningsperiod på 3,8 år (medel) från dostillfället, var andelen patienter som avslutade den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepad behandling (klinisk bedömning) högre hos risedronatbehandlade patienter (48 patienter, eller 41,7 %) jämfört med patienter behandlade med zoledronsyra (11 patienter, eller 7,2 %). Den genomsnittliga tiden från första behandlingsdosen tills att patienten avbröt den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepad behandling av Pagets sjukdom var längre hos zoledronbehandlade patienter (7,7 år) jämfört med patienter behandlade med risedronat (5,1 år).

Sex patienter som uppnådde terapeutiskt svar 6 månader efter behandling med zoledronsyra och som senare drabbades av återfall under den förlängda uppföljningsperioden behandlades med zoledronsyra efter i genomsnitt 6,5 år från första till uppföljande behandling. Fem av de 6 patienterna hade SAP inom det normala intervallet vid månad 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Benhistologisk analys gjordes på 7 patienter med Pagets sjukdom 6 månader efter behandling med 5 mg zoledronsyra. Benbiopsin visade ben av normal kvalitet utan tecken på försämrad benuppbyggnad eller mineraliseringsdefekter. Resultatet överensstämde med det som de biokemiska markörerna visade beträffande normalisering av benomsättningen.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet innehållande zoledronsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för Pagets sjukdom, osteoporos hos post-menopausala kvinnor med ökad risk för frakturer, osteoporos hos män med ökad risk för frakturer och förebyggande av kliniska frakturer efter höftfraktur hos män och kvinnor (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Distribution

Efter påbörjad infusion med zoledronsyra ökar plasmakoncentrationen av aktiv substans snabbt och uppnår sitt maximala värde vid slutet av infusionsperioden. Därefter följer en snabb nedgång till <10 % av maxvärdet efter 4 timmar och <1 % av maxvärdet efter 24 timmar. En långvarig period följer med mycket låga koncentrationer, ej överstigande 0,1 % av maxvärdet.

Eliminering

Intravenöst administrerad zoledronsyra elimineras i en process bestående av tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med α - och β -halveringstider på 0,24 ($t_{1/2\alpha}$) respektive 1,87 timmar ($t_{1/2\beta}$), följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar ($t_{1/2}$). Det förekom ingen ackumulation av den aktiva substansen i plasma efter upprepade doser administrerade var tjugooåttonde dag. De tidiga dispositionsfaserna (α och β med längre $t_{1/2}$) representerar sannolikt snabbt upptag i benet och utsöndring via njurarna.

Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns 39 ± 16 % av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Detta upptag i ben är gemensamt för samtliga bisfosfonater och beror förmodligen på den strukturella likheten med pyrofosfat. Liksom för andra bisfosfonater är zoledronsyrans retentionstid i ben mycket lång. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Totalclearance är $5,04 \pm 2,5$ l/timme, oberoende av dos och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Variationen i zoledronsyrans plasmaclearance mellan och inom individer var 36 % respektive 34 %. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronsyra-koncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts med zoledronsyra. Eftersom zoledronsyra inte metaboliseras hos människa och har visat sig ha liten eller ingen förmåga som direktverkande och/eller irreversibel metabolism-beroende hämmare av P450-enzym är det inte troligt att zoledronsyra minskar metaboliskt clearance av substanser som metaboliseras via cytochrom P450-enzymssystemet. Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bindningen är oberoende av koncentrationen. Displacementinteraktioner av läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolik.

Speciella patientgrupper (se avsnitt 4,2)

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där renalt clearance motsvarar 75 ± 33 % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på 84 ± 29 ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. En liten ökning av $AUC_{(0-24hr)}$, cirka 30-40 %, observerades hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med

normal njurfunktion. Läkemedlet ackumuleras ej vid upprepade doser oavsett njurfunktion. Härav dras slutsatsen att dosjustering av zoledronsyra hos patienter med lätt ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion ner till ett kreatininclearance på 35 ml/min inte är nödvändig. Användning av Zoledronic Acid Oresund Pharma till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <35 ml/min) är kontraindicerad på grund av ökad risk för njursvikt i denna grupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuttoxicitet

Den högsta icke-letala engångsdosen vid intravenös administrering var 10 mg/kg kroppsvikt hos mus och 0,6 mg/kg hos råtta. En enstaka dos på 1,0 mg/kg (sex gånger högre än rekommenderad terapeutisk exponering (AUC) hos människa), administrerades under 15 minuter till hund. Denna dos tolererades väl utan några renala effekter.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Den renala tolererbarheten av zoledronsyra fastställdes i intravenösa infusionsstudier på råtta, som erhöll 0,6 mg/kg som 15-minutersinfusioner var tredje dag, sex gånger totalt (en kumulativ dos som motsvarar AUC-nivåer på cirka 6 gånger den humana terapeutiska exponeringen) och till hund, som gavs fem 15-minutersinfusioner på 0,25 mg/kg administrerat med två till tre veckors intervall (en kumulativ dos som motsvarar 7 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa), vilka tolererades väl. I de intravenösa bolusstudierna avtog tolererbarheten med studieperiodens längd: 0,2 och 0,02 mg/kg dagligen tolererades väl i 4 veckor av råtta respektive hund men endast 0,01 mg/kg och 0,005 mg/kg av råtta respektive hund då det administrerats i 52 veckor.

Längre tids upprepade administrering vid kumulativ exponering som mer än väl överskred den beräknade, humana, maximala exponeringen gav toxikologiska effekter på andra organ, inkluderande magtarmkanal och lever samt vid det intravenösa administrationsstället. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd. Det vanligaste fyndet i studier med upprepade dosering var en ökning av primärt spongöst ben i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande aktivitet.

Reproduktionstoxicitet

Teratologistudier har utförts på två djurarter, båda med subkutan administrering. Zoledronsyra var teratogent på råtta vid doser $\geq 0,2$ mg/kg vilket visade sig som missbildningar på yttre och inre organ samt skelettmissbildningar. Dystoci observerades vid den lägsta dosen (0,01 mg/kg kroppsvikt) som studerades på råtta. På kanin observerades ingen teratogenicitet eller embryo-/fetotoxicitet, men däremot konstaterades maternell toxicitet vid dosen 0,1 mg/kg beroende på reducerad kalciumnivå i serum.

Mutagenicitet och karcinogen potential

Zoledronsyra var inte mutagen i de mutagenicitetstest som utfördes. Karcinogenicitetstest gav inga hållpunkter för någon karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Natriumcitrat (E331)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte komma i kontakt med lösningar som innehåller kalcium. Zoledronic Acid Oresund Pharma får inte blandas eller ges intravenöst med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad infusionspåse: 3 år

Efter öppnandet bör produkten användas omedelbart för att undvika mikrobiologisk kontamination. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C – 8°C. Låt den kylda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Den öppnade infusionspåsen kräver inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zoledronic Acid Oresund Pharma 5 mg/100 ml tillhandahålls i en 100 ml polyolefinpåse som en färdigberedd infusionslösning.

Den tillhandahålls i förpackningar som innehåller 1 infusionspåse.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Endast klar lösning utan partiklar och missfärgning ska användas.

Om lösningen kylts, bör man låta den anta rumstemperatur före administrering. Förberedelse av infusionen ska ske under aseptiska förhållanden.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33091

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-11-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.03.2022