

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tsoledronihappo Hameln 4 mg/5ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 4 mg tsoledronihappoa, joka vastaa 4,264 mg tsoledronihappoa monohydraattina.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää tsoledronihappoa monohydraattina vastaten 0,8 mg tsoledronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön liuos, jonka pH on 6,0–6,6.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Vain laskimoon annettavien bisfosfonaattien antoon perehtynyt terveydenhuollon henkilöstö saa antaa ja määrätä potilaille Tsoledronihappo Hamelnia. Pakkausseloste ja potilaan muistutuskortti tulee antaa potilaille, joita hoidetaan TsoledronihappoHamelnilla.

Annostus

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

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

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

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

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

Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito:

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastaville potilaille, joilla on myös vakava munuaisten vajaatoiminta, Tsoledronihappo Hameln -hoitoa tulee harkita vain hoidon riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen.

Potilaita, joiden seerumin kreatiiniini oli > 400 mikromol/l tai $> 4,5$ mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia seerumin kreatiiniin ollessa < 400 mikromol/l tai $< 4,5$ mg/dl (ks. kohta 4.4).

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

Aloitettaessa Tsoledronihappo Hameln -hoitoa potilaille, joilla on multipple myelooma tai kiinteiden kasvaimien aiheuttamia metastaatteja luuleesioita, seerumin kreatiiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) tulee määrittää. CLcr on laskettu seerumin kreatiiniinista Cockcroft-Gault -kaavalla. Tsoledronihappo Hamelnia ei suositeta potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr < 30 ml/min. Potilaita, joiden seerumin kreatiiniini oli > 265 mikromol/l tai $> 3,0$ mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tsoledronihappo-tutkimuksiin.

Potilailla, joilla on luumetastaaseja ja ennen hoidon aloittamista lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositetaan seuraavia Tsoledronihappo Hameln -annoksia. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr 30 – 60 ml/min (ks. myös kohta 4.4):

| Lähtötaso kreatiniinipuhdistuma (ml/min) | Suositettu Tsoledronihappo Hameln-annos* |
|---|---|
| > 60 | $4,0$ mg tsoledronihappoa |
| 50 – 60 | $3,5$ mg* tsoledronihappoa |
| 40 – 49 | $3,3$ mg* tsoledronihappoa |
| 30 – 39 | $3,0$ mg* tsoledronihappoa |

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

Hoidon aloituksen jälkeen: seerumin kreatiiniini tulee mitata ennen jokaista Tsoledronihappo Hameln -annosta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Kliinisissä tutkimuksissa munuaistoiminnan heikkeneminen määriteltiin seuraavasti:

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

Kliinisissä tutkimuksissa Tsoledronihappo Hameln -hoito aloitettiin uudestaan vain jos kreatiniiniarvot palautuivat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista (ks. kohta 4.4). Tsoledronihappo Hameln -hoito tulee aloittaa uudestaan samalla annoksella, jota annettiin ennen hoidon keskeyttämistä.

Pediatriset potilaat

Tsoledronihapon turvallisuutta ja tehoa 1-17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Laskimoon.

Tsoledronihappo Hameln 4 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten, jota on edelleen laimennettu 100 ml:aan nestettä (ks. kohta 6.6) tulee antaa vähintään 15 minuutin ajan kestäväenä kerta-annosinfuusiona laskimoon.

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjä Tsoledronihappo Hameln -annoksia (ks. kohta ”Annostus” yllä ja kohta 4.4).

Pienennettyjen Tsoledronihappo Hameln -annosten valmistusohjeet

Vedä ruiskuun tarvittava tilavuus infuusiokonsentraattia seuraavasti:

4,4 ml 3,5 mg annokseen

4,1 ml 3,3 mg annokseen

3,8 ml 3,0 mg annokseen

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Tsoledronihappo Hamelnin laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Ruiskuun vedetty määrä liuosta täytyy laimentaa edelleen 100 ml:lla steriiliä 0,9 % w/v natriumkloridi-infusionestettä tai 5 % w/v glukoosi-infusionestettä. Annos tulee antaa vähintään 15 minuutin kestoisena kertainfuusiona laskimoon.

Tsoledronihappo Hameln -konsentraattia ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältävien infuusionesteiden, kuten Ringer-laktaatin kanssa, ja se tulisi antaa kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infusioletkua.

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen ja jälkeen Tsoledronihappo Hamelnin antoa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Ennen Tsoledronihappo Hamelnin antoa potilaat täytyy tutkia riittävän nesteytyksen varmistamiseksi.

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

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

Tsoledronihappo Hameln sisältää samaa vaikuttavaa ainetta kuin Aclasta (tsoledronihappo). Tsoledronihappo

Hameln -hoitoa käyttäville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti Aclasta-hoitoa tai muita bisfosfonaatteja, koska näiden aineiden yhteisvaikutusta ei tunneta.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia (ONJ) on raportoitu melko harvoin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka ovat saaneet tsoledronihappoa. Markkinoille tulon jälkeinen kokemus ja kirjallisuus viittaavat kasvaintyyppin (edennyt rintasyöpä, multippeli myelooma) perusteella ONJ-raporttien suurempaan esiintyvyyteen. Tutkimus osoitti, että ONJ oli yleisempää myeloomapotilailla muihin syöpiin verrattuna (ks. kohta 5.1).

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

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

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

Kaikkia potilaita tulee rohkaista säilyttämään hyvä suuhygienia, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti suun alueella esiintyvistä oireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai haavaumien parantumattomuudesta tai eritevuodosta tsoledronihappo-hoidon aikana. Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa vasta tarkan harkinnan jälkeen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa tulee välttää.

Potilaille, joille kehittyy leuan osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tilaa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä.

Hoitavan lääkärin ja leuan osteonekroosista asiantuntemusta omaavan hammaslääkärin tai hammaskirurgin tulee tehdä läheistä yhteistyötä hoitosuunnitelman laatimisessa potilaille, joille kehittyy ONJ.

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

Muiden anatomisten osien osteonekroosi

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

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

Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella vakavia ja ajoittaisia luu-, nivel-, ja/tai lihaskipua on raportoitu tsoledronihappo käyttävillä potilailla. Kyseisiä tapahtumia on kuitenkin raportoitu harvoin. Oireiden ilmaantumisesta edeltävä aika vaihteli päivästä useaan kuukauteen hoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla oireet lievenivät hoidon lopettamisen jälkeen. Osalla potilaista oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen joko tsoledronihapolla tai toisella bisfosfonaatilla.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

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

yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

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

Hypokalsemia

Hypokalsemiaa on raportoitu tsoledronihappo-hoitoa saaneilla potilailla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia haittavaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohtaukset, puutumiset ja tetania) on raportoitu vaikeasteisten hypokalsemiatapauksen seurauksena. Sairaalahoitoa vaatineita vaikeasteisia hypokalsemiatapauksia on raportoitu. Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla potilaan henkeä uhkaava (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava kun tsoledronihappoa annetaan yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalsemiaa, koska näillä valmisteilla saattaa olla synergistinen vaikutus, joka aikaansaa vakavan hypokalsemian (ks. kohta 4.5). Seerumin kalsium tulee mitata ja hypokalsemia korjata ennen tsoledronihappo-hoidon aloittamista. Potilaille tulee antaa riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

Apuaineita koskevaa erityistietoa

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Tsoledronihappo Hamelnia yhdessä muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa. Huomiota tulee kiinnittää myös hypomagnesemian kehittymisen mahdollisuuteen hoidon aikana.

Multipelia myeloomaa sairastavilla potilailla munuaisten vajaatoiminnan riski saattaa olla suurentunut annettaessa Tsoledronihappo Hamelnia yhdessä talidomidin kanssa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Tsoledronihappoa koskevat lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Tsoledronihappo Hamelnia ei pitäisi käyttää raskauden aikana. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tsoledronihappo äidinmaitoon. Tsoledronihappo Hameln on vasta-aiheinen imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus ja uneliaisuus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, joten varovaisuutta on noudatettava Tsoledronihappo Hameln -hoidon aikaisessa autolla-ajossa ja koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo valmisteen turvallisuusprofiilista

Kolmen päivän sisällä tsoledronihappo-annoksesta, akuutin vaiheen reaktio on yleisesti ilmoitettu haittavaikutus. Oireisiin liittyy luukipua, kuumetta, heikkoutta, nivelkipua, myalgiaa, vilunpuistatuksia, sekä artriittia ja sen seurauksena nivelturvotusta. Nämä oireet yleensä häviävät parin päivän sisällä (ks. kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista).

Tsoledronihappo 4 mg:n hyväksytyissä indikaatioissa tärkeät identifoidut riskit ovat seuraavia: Munuaisten vajaatoiminta, leuan osteonekroosi, akuutin vaiheen reaktio, hypokalsemia, eteisvärinä, anafylaksia, interstitiaalinen keuhkosairaus. Jokaisen riskin esiintyvyydet on lueteltu taulukossa 1.

Taulukkomuodossa esitetty luettelo haittavaikutuksista

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

Taulukko 1

Haittatapahtumat on luokiteltu yleisyyden mukaan aloittaen yleisimmistä seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$),

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Veri ja imukudos

Yleiset: Anemia

Melko harvinaiset: Trombosytopenia, leukopenia

Harvinaiset: Pansytopenia

| | |
|--|---|
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | |
| Melko harvinaiset: | Yliherkkyysreaktio |
| Harvinaiset: | Angioneuroottinen ödeema |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i> | |
| Melko harvinaiset: | Ahdistuneisuus, unihäiriöt |
| Harvinaiset: | Sekavuus |
| <i>Hermosto</i> | |
| Yleiset: | Päänsärky |
| Melko harvinaiset: | Heitehuimaus, tuntoharha, dysgeusia, heikentynyt tuntoherkkyys, lisääntynyt tuntoherkkyys, vapina, uneliaisuus |
| Hyvin harvinaiset: | Kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania (hypokalsemian seurauksena) |
| <i>Silmät</i> | |
| Yleiset: | Konjunktiviitti |
| Melko harvinaiset: | Näön sumentuminen, silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti) ja silmäkuopan tulehdus |
| Harvinaiset: | Suonikalvoston tulehdus |
| Hyvin harvinaiset: | Episkleriitti |
| <i>Sydän</i> | |
| Melko harvinaiset: | Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, eteisvärinä, matala verenpaine johtaen pyörtymiseen tai verenkiertokollapsiin |
| Harvinaiset: | Sydämen harvalyöntisyys, sydämen rytmihäiriöt (hypokalsemian seurauksena) |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> | |
| Melko harvinaiset: | Hengenahdistus, yskä, keuhkoputkien supistelu |
| Harvinaiset: | Interstitiaalinen keuhkosairaus |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i> | |
| Yleiset: | Pahoinvointi, oksentelu, anoreksia |
| Melko harvinaiset: | Ripuli, ummetus, vatsakipu, ruoansulatushäiriö, suutulehdus, suun kuivuminen |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i> | |
| Melko harvinaiset: | Kutina, ihottuma (mukaan lukien punoittava ihottuma ja täpläinen (makulaarinen) ihottuma), lisääntynyt hikoilu |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | |

| | |
|---|--|
| Yleiset: | Luukipu, lihaskipu, nivelkipu, laaja-alainen kipu |
| Melko harvinaiset: | Lihaskouristukset, leuan osteonekroosi |
| Hyvin harvinaiset: | Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) ja muiden anatomisten osien osteonekroosi (mukaan lukien reisiluu ja lonkka) |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i> | |
| Yleiset: | Munuaisten toiminnan häiriö |
| Melko harvinaiset: | Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria, proteinuria |
| Harvinaiset: | Hankittu Fanconin oireyhtymä |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | |
| Yleiset: | Kuume, flunssankaltainen oireyhtymä (johon liittyy väsymys, vilunväreet, huonovointisuus ja punoitus) |
| Melko harvinaiset: | Voimattomuus, perifeerinen turvotus, injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien kipu, ärtyminen, turvotus, kovettuminen), rintakipu, painonnousu, anafylaktinen reaktio/sokki, urtikaria |
| Harvinaiset: | Akuutin vaiheen reaktion oireina artriitti ja nivelturvotus |
| <i>Tutkimukset</i> | |
| Hyvin yleiset: | Hypofosfatemia |
| Yleiset: | Veren kreatiniini- ja urea-arvojen nousu, hypokalsemia |
| Melko harvinaiset: | Hypomagnesemia, hypokalemia |
| Harvinaiset: | Hyperkalemia, hypernatremia |

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Munuaistoiminnan heikentyminen

Tsoledronihapon käyttöön on yhdistetty tapauksia munuaisten vajaatoiminnasta. Tsoledronihappo-rekisteröintitutkimuksissa tutkittiin luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisyä luustoon levinneen syövän osalta. Kerättyjen turvallisuustietojen poolatussa analyysissä tsoledronihapon epäiltyjen munuaistoiminnan heikentymisen haittatapahtumien (haittavaikutuksia) esiintymistiheys oli seuraava: multippeli myelooma (3,2 %), prostatasyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkosyöpä ja muut kiinteät kasvaimet (3,2 %). Tekijöitä, jotka saattavat nostaa todennäköisyyttä munuaistoiminnan heikentymisestä ovat kuivuminen, ennestään esiintynyt munuaisten toimintahäiriö, useat tsoledronihapon tai muiden bisfosfonaattien hoitojaksot, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö tai infuusioajan lyhentäminen alle suositusten. Ensimmäisen 4 mg:n tsoledronihappoannoksen tai yhden annoksen jälkeen on ilmoitettu potilailla munuaistoiminnan huononemista, edeten munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysiin (ks. kohta 4.4).

Leuan osteonekroosi

Potilailla, jotka ovat olleet enimmäkseen syöpäpotilaita ja jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten tsoledronihappo 4 mg, on raportoitu leuan osteonekroositapauksia (ks. kohta 4.4). Moni näistä potilaista sai myös kemoterapiaa ja kortikosteroidihoitoa ja heillä oli merkkejä paikallisesta infektiosta

mukaan lukien osteomyeliitti. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammasleikkauksen jälkeen.

Eteisvärinä

Yhdessä kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa verrattiin tsoledronihapon (5 mg kerran vuodessa) tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen postmenopausaalisen osteoporoosin (PMO) hoidossa, eteisvärinän kokonaisesiintyvyys oli 5 mg tsoledronihappoa saaneilla potilailla 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavina haittatapahtumina eteisvärinää esiintyi 1,3 %:lla tsoledronihappoa saaneista potilaista (51/3 862) ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (22/3 852). Tässä tutkimuksessa havaittua eroa ei ole havaittu muissa tsoledronihappotutkimuksissa mukaan lukien tsoledronihappo -valmisteella tehdyt tutkimukset, joissa syöpäpotilaat saivat 4 mg tsoledronihappoa joka 3.-4. viikko. Tässä yhdessä tutkimuksessa esille tullutta eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen mekanismia ei tunneta.

Akuutin vaiheen reaktio

Tämä haittavaikutus koostuu monen oireen yhdistelmästä, joka sisältää kuumetta, myalgiaa, päänsärkyä, raajakipuja, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja nivelkipuja sekä artriittia ja sen seurauksena nivelturvotusta. Aika oireiden ilmaantumiseen on ≤ 3 päivää tsoledronihappo 4 mg -infusion jälkeen. Reaktiota voidaan myös kuvata ”flunssankaltaisiksi” tai ”annoksen jälkeisiksi” oireiksi.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

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

Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Hypokalsemiaan liittyvät haittavaikutukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tsoledronihapon aiheuttamasta akuutista yliannostuksesta saatu kliininen kokemus on vähäinen. Tsoledronihappo-annoksia 48 mg:aan asti on ilmoitettu virheellisesti annetuiksi. Suositettuja annoksia suurempia annoksia (ks. kohta 4.2) saaneita potilaita on seurattava huolellisesti, koska munuaisten

toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta) ja seerumin elektrolyyttien (mukaan lukien kalsium, fosfori ja magnesium) poikkeavuuksia on ilmaantunut. Hypokalsemian kehittyessä tulee potilaalle antaa klinisen tilanteen vaatiessa kalsiumglukonaatti-infuusio.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Sen lisäksi, että tsoledronihappo on potentti luun resorption estäjä, sillä on myös useita kasvainten kasvua estäviä ominaisuuksia, jotka saattavat myötävaikuttaa sen tehoon metastaatisen luusairauden hoidossa.

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu seuraavat ominaisuudet:

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

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

Ensimmäisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 4 mg:n annoksin toteutettua tsoledronihappohoitoa lumelääkkeeseen luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisemisessä (Skeletal Related Events, SRE) eturauhassyöpäpotilailla. 4 mg:n tsoledronihappohoito pienensi merkittävästi niiden potilaiden osuutta, joilla ilmeni vähintään yksi luustoon liittyvä tapahtuma (SRE), pidensi mediaaniaikaa ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen yli viidellä kuukaudella ja vähensi tapahtumien vuosittaista ilmaantuvuutta potilasta kohden eli luustosairastuvuutta. Monitapahtuma-analyysi osoitti luustoon liittyvien tapahtumien kehittymisriskin pienentyneen 36 % tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneet potilaat raportoivat vähemmän kivun lisääntymistä kuin potilaat, jotka saivat lumelääkettä. Erot olivat merkittäviä kuukausina 3, 9, 21 ja 24. Tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden potilaiden ryhmässä havaittiin vähemmän patologisia murtumia. Hoidon teho oli heikompi potilailla, joilla oli blastisia leesioita. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 2.

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

Taulukko 2: Tehokkuustulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpötilaat)

| | SRE (+TIH) | | Murtumat* | | Luun sädehoito | |
|---|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| | Tsole-droni-happo 4 mg | Lumelääke | Tsole-droni-happo 4 mg | Lumelääke | Tsole-droni-happo 4 mg | Lumelääke |
| n | 214 | 208 | 214 | 208 | 214 | 208 |
| Potilaiden osuus, joilla esiintyi SRE (%) | 38 | 49 | 17 | 25 | 26 | 33 |
| p-arvo | 0,028 | | 0,052 | | 0,119 | |
| Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä) | 488 | 321 | ES | ES | ES | 640 |
| p-arvo | 0,009 | | 0,020 | | 0,055 | |
| Luustosairastuvuus | 0,77 | 1,47 | 0,20 | 0,45 | 0,42 | 0,89 |
| p-arvo | 0,005 | | 0,023 | | 0,060 | |
| Riskin pieneneminen sairastaa useita tapahtumia** (%) | 36 | - | NA | NA | NA | NA |
| p-arvo | 0,002 | | NA | | NA | |

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

Taulukko 3: Tehokkuustulokset (Potilaat, joilla on muita kiinteitä kasvaimia kuin rinta- tai eturauhassyöpä)

| | SRE (+TIH) | | Murtumat* | | Luun sädehoito | |
|---|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| | Tsole-droni-happo 4 mg | Lumelääke | Tsole-droni-happo 4 mg | Lumelääke | Tsole-droni-happo 4 mg | Lumelääke |
| n | 257 | 250 | 257 | 250 | 257 | 250 |
| Potilaiden osuus, joilla esiintyi SRE (%) | 39 | 48 | 16 | 22 | 29 | 34 |
| p-arvo | 0,039 | | 0,064 | | 0,173 | |

| | | | | | | |
|--|-------|------|-------|------|-------|------|
| Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä) | 236 | 155 | ES | ES | 424 | 307 |
| p-arvo | 0,009 | | 0,020 | | 0,079 | |
| Luustosairastuvuus | 1,74 | 2,71 | 0,39 | 0,63 | 1,24 | 1,89 |
| p-arvo | 0,012 | | 0,066 | | 0,099 | |
| Riskin pieneneminen sairastaa useita tapahtumia** (%) | 30,7 | - | NA | NA | NA | NA |
| p-arvo | 0,003 | | NA | | NA | |

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

Kolmannessa faasi III:n satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin tsoledronihappoa annoksella 4 mg pamidronaatti 90 mg:aan annosteltuina joka 3. – 4. viikko. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli multipple myelooma tai rintasyöpä, johon liittyi ainakin yksi luuleesio. Tulokset osoittivat, että tsoledronihappo annoksella 4 mg oli yhtä tehokas kuin 90 mg pamidronaattia luustotapahtumien ehkäisyssä. Monitapahtuma-analyysi paljasti merkitsevän, 16 % riskin pienentymisen potilailla, joita hoidettiin 4 mg:lla tsoledronihappoa verrattuna pamidronaattihoitoa saaneisiin potilaisiin. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Tehokkuustulokset (rintasyöpä- ja multipple myeloomapotilaat)

| | SRE (+TIH) | | Murtumat* | | Luun sädehoito | |
|--|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| | Tsole- droni- happo 4 mg | Pamidro- naatti 90 mg | Tsole- droni- happo 4 mg | Pamidro- naatti 90 mg | Tsole- droni- happo 4 mg | Pamidro- naatti 90 mg |
| n | 561 | 555 | 561 | 555 | 561 | 555 |
| Potilaiden osuus, joilla esiintyi SRE (%) | 48 | 52 | 37 | 39 | 19 | 24 |
| p-arvo | 0,198 | | 0,653 | | 0,037 | |
| Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä) | 376 | 356 | ES | 714 | ES | ES |
| p-arvo | 0,151 | | 0,672 | | 0,026 | |
| Luustosairastuvuus | 1,04 | 1,39 | 0,53 | 0,60 | 0,47 | 0,71 |

| | | | | | | |
|---|-------|---|-------|----|-------|----|
| p-arvo | 0,084 | | 0,614 | | 0,015 | |
| Riskin pieneneminen sairastaa useita tapahtumia** (%) | 16 | - | NA | NA | NA | NA |
| p-arvo | 0,030 | | NA | | NA | |

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

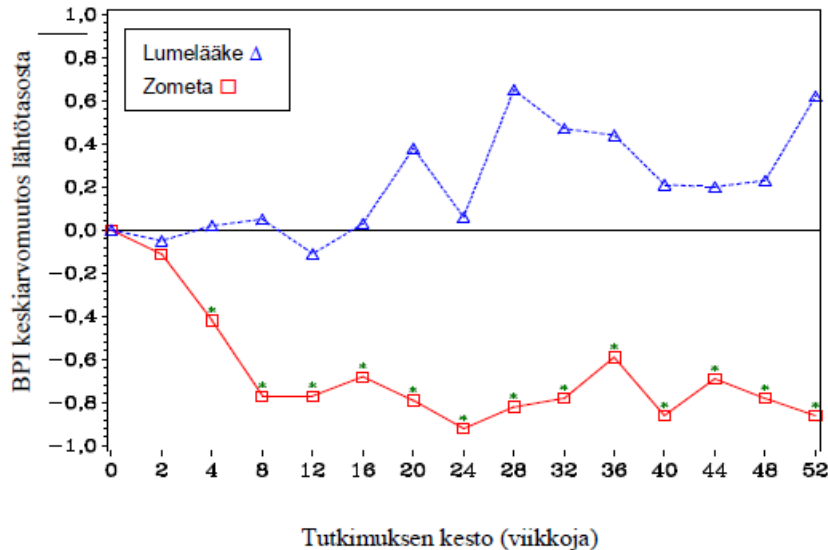
TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

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

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

Tsoledronihappohoitoa saaneessa ryhmässä kipu (Brief Pain Inventory (BPI) –asteikolla arvioituna) alkoi vähentyä tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen verrattuna neljän viikon kuluttua verrattuna lumelääkkeeseen (Kuva 1). Kipu tsoledronihapporyhmässä oli johdonmukaisesti perustason alapuolella ja kivun lievittymiseen tuntui liittyvän vähäisempi kipulääkkeiden käyttö.

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



CZOL446EUS122/SWOG-tutkimus

Tämän havainnointitutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida leuan osteonekroosin (ONJ) kumulatiivista esiintyvyyttä kolmen vuoden kohdalla tsoledronihappoa saavilla syöpäpotilailla, joilla oli luumetastaaseja. Osteoklastien estohoitoa, muuta syöpähoitoa ja hammashoitoa annettiin kliinisten tarpeiden mukaan, jotta erikois- ja perusterveydenhuollon hoitokäytännöt saatiin parhaiten edustetuksi. Suun terveyden tutkimista lähtötilanteessa suositeltiin, mutta se ei ollut pakollista.

Arvioitujen 3491 potilaan joukossa vahvistettuja ONJ-tapauksia oli 87. Kokonaisarvio vahvistettujen ONJ-tapausten kumulatiivisesta esiintyvyydestä 3 vuoden kohdalla oli 2,8 % (95 % lv: 2,3–3,5 %). Luvut olivat 0,8 % ensimmäisen vuoden kohdalla ja 2,0 % toisen vuoden kohdalla. Kolmannen vuoden kohdalla vahvistetut ONJ-tapausluvut olivat korkeimmat myeloomapotilailla (4,3 %) ja matalimmat rintasyöpäpotilailla (2,4 %). Vahvistettujen ONJ-tapausten määrä oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi potilailla, joilla oli multipple myelooma ($p = 0,03$), kuin muuta syöpiä sairastavilla.

Kliinisten tutkimusten tulokset koskien kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoitoa

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

Tsoledronihapon (4 mg) ja pamidronaatin (90 mg) vaikutusten vertaamiseksi kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevan kahden keskeisen monikeskustutkimuksen tulokset yhdistettiin etukäteen suunnitellussa analyysissä. Korjattu seerumin kalsiumpitoisuus normalistui nopeammin päivänä 4 annoksella 8 mg tsoledronihappoa, ja päivänä 7 annoksilla 4 mg ja 8 mg tsoledronihappoa. Vaste prosentit olivat seuraavat:

Taulukko 5: Täyden vasteen saaneiden potilaiden osuus eri päivinä yhdistetyissä kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevissa tutkimuksissa

| | Päivä 4 | Päivä 7 | Päivä 10 |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Tsoledronihappo 4 mg (n=86) | 45,3 % (p=0,104) | 82,6 % (p=0,005)* | 88,4 % (p=0,002)* |
| Tsoledronihappo 8 mg (n=90) | 55,6 % (p=0,021)* | 83,3 % (p=0,010)* | 86,7 % (p=0,015)* |
| Pamidronaatti 90 mg (n=99) | 33,3 % | 63,6 % | 69,7 % |
| *p:n arvot pamidronaattiin nähden. | | | |

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli lannerangan luuntiheyden (BMD) prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden 12 kk hoidon jälkeen. Tutkimuksen asetelma ei ollut riittävän vahva jotta pystyttäisiin vahvistamaan tsoledronihapon kliinisiä etuja BMD:n suhteen. Erityisesti ei ollut selkeää tehonäyttöä murtumien tai kivun esiintyvyyteen. Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavista potilaista alaraajojen pitkien luiden murtumahaittoja ilmoitettiin noin 24 %:lla (reisiluu) ja 14 %:lla (sääriluu)

tsoledronihappohoitoa vs. 12 %:lla ja 5 %:lla pamidronaattihoitoa, taudin tyypistä ja murtumien syystä riippumatta. Murtumien kokonaisilmaantuvuus oli verrattavissa tsoledronaattihoitoa ja pamidronaattihoitoa saavilla potilailla: 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Murtumariskin tulkintaa vaikeuttaa se, että vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla esiintyy yleisesti murtumia itse tautiprosessin vuoksi.

Tässä populaatiossa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin mitä on aiemmin havaittu pitkälle edenneitä, luuta affisioivia syöpätauteja sairastavilla aikuisilla (ks. kohta 4.8). Haittavaikutukset esitetään taulukossa 6 yleisyyden mukaan ryhmiteltyinä. Ryhmittelyssä käytetään seuraavaa vakiintunutta luokitusta: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 6: Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla lapsilla havaitut haittavaikutukset¹

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Annettaessa 5 ja 15 minuutin kertainfuusiona ja toistoannostelussa 2, 4, 8 ja 16 mg tsoledronihappoa

64 potilaalle, joilla oli luustometastaaseja, saatiin seuraavat farmakokineettiset tiedot, joiden todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

Tsoledronihappoinfuusion aloittamisen jälkeen tsoledronihappopitoisuudet plasmassa suurenevät nopeasti saavuttaen korkeimman pitoisuuden infuusion lopussa. Tämän jälkeen pitoisuudet nopeasti pienenevät ollen alle 10 % korkeimmasta arvosta 4 tunnin kuluttua ja alle 1 % 24 tunnin kuluttua, jonka jälkeen seuraa jakso, jolloin pitoisuus on erittäin pieni alle 0,1 % korkeimmasta arvosta ennen seuraavaa tsoledronihappoinfuusiota päivänä 28.

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se häviää nopeasti kahdessa vaiheessa verenkierrosta; puoliintumisajat ovat $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso, ja terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2\gamma}$ on 146 tuntia. Joka 28. päivä tapahtuneessa toistoannostelussa tsoledronihapon ei havaittu kumuloituvan plasmaan. Tsoledronihappo ei metaboloitu, ja se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisten 24 tunnin aikana 39 ± 16 % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. Luukudoksesta se vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Elimistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta $5,04 \pm 2,5$ l/h, eikä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 prosentilla infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut AUC:hen.

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

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

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa; munuaispuhdistuma oli 75 ± 33 % kreatiniinipuhdistumasta. Kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 64 tutkitulla syöpäpotilaalla oli 84 ± 29 ml/min (vaihteluväli 22–143 ml/min). Populaatioanalyysin perusteella potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 20 ml/min (vaikea munuaisten vajaatoiminta), vastaava ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 37 %; ja potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 50 ml/min (kohtalainen vajaatoiminta) vastaava ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 72 %, arvosta, joka on potilaalla, jolla kreatiniinipuhdistuma on 84 ml/min. Farmakokinetiikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) on vain vähän tietoa.

In vitro- tutkimuksessa tsoledronihapolla oli alhainen affiniteetti ihmisen veren sellulaarisiin komponentteihin (keskimääräinen veren ja plasman konsentraatioiden suhde oli 0,59 konsentraatioiden vaihteluvälin ollessa 30–5000 ng/ml). Plasman proteiineihin sitoutuminen on vähäistä sitoutumattoman tsoledronihappo-osuuden vaihdella 60 %:sta 77%:iin tsoledronihappopitoisuuksilla 2 ng/ml ja 2000 ng/ml.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

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

Lisääntymistoksisuus

Tsoledronihappo oli teratogeenista rotille $\geq 0,2$ mg/kg:n ihonalaisina annoksina. Vaikka teratogeenisuutta tai sikiötoksisuutta ei kaniineissa havaittu, emoon kohdistuvaa toksisuutta havaittiin. Rotilla havaittiin synnytyksen vaikeutumista pienimmällä annostasolla (0,01 mg/kg).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Mutageenisuuskokeiden perusteella tsoledronihappo ei ollut mutageenista, eivätkä karsinogeenisuustutkimukset viitanneet siihen, että tsoledronihappo olisi karsinogeenista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

Natriumsitraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältäviin infuusionesteisiin, kuten Ringer-laktaattiin, ja se tulee antaa eri infuusioletkulla kerta-annosliuksena laskimoon.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo:

3 vuotta

Kesto aika avaamisen jälkeen:

Lääkevalmiste täytyy käyttää heti avaamisen jälkeen.

Kesto aika laimentamisen jälkeen:

Kun Tsoledronihappo Hameln on laimennettu 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuoksella ja 5-prosenttisellä (50 mg/ml) glukoosi-injektioliuoksella, lääkevalmisteen on osoitettu pysyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tunnin ajan huoneenlämmössä (20–24 °C) tai jääkaapissa säilytettynä (2–8 °C).

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste täytyy käyttää heti. Jos lääkevalmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Injektiopullo: 5 ml muovinen pullo, joka on valmistettu kirkkaasta, värittömästä sykloolefiini-kopolymeeristä, fluoropolymeerillä päällystetty bromobutyylitulppa ja alumiininen hattu, jossa on muovinen irrotettava komponentti.

Pakkauksissa on 1, 5 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen antoa, 5 ml infuusiokonsentraattia yhdestä injektiopullosta tai ruiskuun vedettävä tarvittava tilavuus infuusiokonsentraattia täytyy edelleen laimentaa 100 ml:lla kalsiumia sisältämätöntä infuusionestettä (0,9 % m/V (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioneste tai 5 % m/V (50 mg/ml) glukoosi-infuusioneste).

Lisätietoja Tsoledronihappo Hamelnin käsittelystä, myös valmistusohjeet alennettuihin annoksiin, on annettu kohdassa 4.2.

Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin. Vain kertakäyttöön.

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

Terveystieteiden ammattilaisten tulee ottaa huomioon, että käyttämätöntä Tsoledronihappo Hamelnia ei saa hävittää paikallisen viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31360

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12 syyskuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23 lokakuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.09.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tsoledronihappo Hameln 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 5 ml lösning innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

1 ml koncentrat innehåller 0,8 mg zoledronsyra (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning med ett pH på 6,0–6,6

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Zoledronic Acid får endast förskrivas och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av intravenös administrering av bisfosfonater. Bipacksedeln och påminnelsekortet ska lämnas till patienter som behandlas med zoledronsyra.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser *Vuxna och äldre*

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

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

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

Behandling av TIH

Vuxna och äldre

Den rekommenderade dosen vid hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium ≥ 12.0 mg/dl eller 3,0 mmol/l) är en engångsdos av 4 mg zoledronsyra.

Nedsatt njurfunktion

TIH:

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

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser:

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

Hos patienter med benvävnadsmetastaser som före initiering av behandling har mild till måttligt nedsatt njurfunktion, vilket för denna population definieras som CLcr 30-60 ml/min, rekommenderas följande dos Zoledronic Acid (se även avsnitt 4.4):

| Kreatininclearance vid start (ml/min) | Zoledronsyra rekommenderad dos * |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| > 60 | 4,0 mg zoledronsyra |
| 50–60 | 3,5 mg* zoledronsyra |
| 40–49 | 3,3 mg* zoledronsyra |
| 30–39 | 3,0 mg* zoledronsyra |

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

Efter initiering av behandlingen, bör serumkreatinin mätas före varje dos av Zoledronic Acid och uppehåll ska göras i behandlingen om njurfunktionen försämras. I de kliniska studierna definierades försämring av njurfunktionen enligt följande:

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

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Intravenös användning

Zoledronic Acid 4 mg/5 ml koncentrat till infusionslösning som är ytterligare utspädd i 100 ml (se avsnitt 6.6) ska ges som en intravenös infusion under åtminstone 15 minuter.

Hos patienter med mild till måttligt nedsättning av njurfunktion rekommenderas reduceradedoser Zoledronic Acid (se avsnitt "Dosering" ovan och avsnitt 4.4).

Instruktioner för beredning av minskade doser av Zoledronic Acid

Dra upp lämplig volym koncentrat enligt följande:

- 4,4 ml för 3,5 mg dosen
- 4,1 ml för 3,3 mg dosen
- 3,8 ml för 3,0 mg dosen

För instruktioner om spädning av Zoledronic Acid före administrering, se avsnitt 6.6. Den uppdragna volymen av koncentrat ska spädas ytterligare med 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionslösning. Dosen måste administreras som engångsdos under åtminstone 15 minuter i form av en intravenös infusion.

Zoledronic Acid får inte blandas med kalcium eller andra infusionslösningar innehållande divalenta katjoner såsom Ringerlaktats lösning, och ska ges som engångs intravenös infusion i en separat infusions slang.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Patienter måste undersökas innan administrering av Zoledronic Acid för att säkerställa att de är tillräckligt hydrerade.

Överhydrering ska undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Hyperkalcemirelaterade metaboliska standardparametrar såsom serumnivåer av kalcium, fosfat och magnesium bör noggrant kontrolleras efter att behandling med Zoledronic Acid inletts. Om hypokalcemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi uppkommer kan korsiktig tillskottsbehandling vara nödvändig. Patienter med obehandlad hyperkalcemi har i allmänhet viss grad av nedsatt njurfunktion och därför bör noggrann kontroll av njurfunktionen övervägas.

Zoledronic Acid innehåller samma aktiva substans som Aclasta (zoledronsyra). Patienter som behandlas med Zoledronic Acid bör inte behandlas samtidigt med Aclasta eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel är okända.

Njurinsufficiens

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

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

Zoledronsyra satts i samband med rapporter om njurdysfunktion. Faktorer som kan öka risken för försämring inkluderar dehydrering, tidigare känd njursvikt, multipla cykler av zoledronsyra och andra bisfosfonater, likaså användningen av andra nefrotoxiska läkemedel. Även om risken minskas med en dos på 4 mg zoledronsyra som ges över 15 minuter kan försämring av njurfunktionen ändå uppstå. Försämring av njurarna, njursvikt och behov av dialys har rapporterats för patienter efter initialdos eller en engåsdos av 4 mg zoledronsyra. Höjning av serumkreatinin förekommer också hos några patienter vid kronisk administrering av zoledronsyra vid rekommenderade doser för att förebygga skelettrelaterade händelser, även om detta förekommer mindre ofta.

Patienters bör kontrolleras ned avseende på serumkreatinin före varje dos Zoledronic Acid. När behandling inleds på patienter med benvävnadsmetastaser och mildt till måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas lägre doser av zoledronsyra. Zoledronic Acid bör inte ges till patienter som visar tecken på försämrad njurfunktion under behandling. Behandling med Zoledronic Acid bör endast återupptas när serumkreatininet återgått till inom 10 % av startvärdet. Behandling med Zoledronic Acid bör återupptas med samma dos som den som användes före behandlingen avbröts.

På grund av den möjliga påverkan på njurfunktionen av zoledronsyra samt brist på kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (i kliniska studier definierat som serumkreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ för patienter med TIH samt $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ för patienter med cancer och benvävnadsmetastaser) vid start och endast begränsade farmakokinetiska data för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion vid start (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$) rekommenderas inte användande av Zoledronic Acid till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Leverinsufficiens

Då endast begränsade kliniska uppgifter finns för patienter med allvarlig leverinsufficiens kan inga speciella rekommendationer ges för denna patientkategori.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats som mindre vanligt förekommande i kliniska prövningar hos patienter som får zoledronsyra. Erfarenhet efter marknadsintroduktion och från litteraturen indikerar en större frekvens av ONJ-rapporter baserat på tumörtyper (avancerad bröstcancer, multipelt myelom). En studie visade att ONJ förekom i högre utsträckning hos myelompatienter jämfört med andra cancerformer (se avsnitt 5.1).

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

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

- Potens av bisfosfonaten (högre risk vid potenta sammansättningar), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av bisfosfonat
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidiga behandlingar: kemoterapi, angiogeneshämmare (se avsnitt 4.5), strålningsbehandling mot hals och huvud, kortikosteroider
- Tidigare förekomst av tandsjukdom, dålig munhygien, periodontal sjukdom, invasiv tandkirurgi (t.ex. tandutdragningar) och illa sittande tandproteser

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta eller svullnad, blåsor som inte läker eller vätskande munsår under behandling med zoledronsyra. Under behandlingen bör invasiv tandkirurgi utföras endast efter noggrann övervägande och bör undvikas i nära anslutning till zoledronsyraadministrering.

För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi medföra att tillståndet exacerberas. För patienter som behöver genomgå tandkirurgi finns inga data tillgängliga som ger indikation om avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör inrättas i nära samarbete mellan behandlande läkare och en tandläkare eller käkkirurg med expertis inom ONJ.

Tillfälligt avbrytande av zoledronsyra-behandling bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

Osteonekros i andra kroppsdelar

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 bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer som infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Dessutom har det förekommit sporadiska rapporter om osteonekros i andra kroppsdelar, inklusive höften och lårbenet, främst rapporterade hos vuxna cancerpatienter som behandlas med Zoledronic Acid.

Muskuloskeletal smärta

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

Atypiska femurfrakturer

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

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 inkomplettfemurfraktur.

Hypokalcemi

Hypokalcemi har rapporterats hos patienter som behandlas med zoledronsyra. Hjärtarytmier och neurologiska biverkningar (inklusive konvulsioner, hypestesi och tetani) har

rapporterats sekundärt till följd av allvarlig hypokalcemi. Uttalad hypokalcemi som krävt sjukhusvård har rapporterats. I vissa fall kan livshotande hypokalcemi uppträda (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas när zoledronsyra administreras tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka hypokalcemi, då de kan ha en synergisk effekt vilket kan leda till allvarlig hypokalcemi (se avsnitt 4.5). Serumkalcium ska kontrolleras och hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med zoledronsyra inleds. Patienter ska erhålla adekvat tillägg av kalcium och vitamin D.

Zoledronic Acid innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Försiktighet rekommenderas då bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, kalcitonin eller loopdiuretika eftersom dessa medel kan ha en additiv effekt, vilket leder till en lägre nivå av serumkalcium under längre perioder än nödvändigt (se avsnitt 4.4).

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

Zoledronsyra har utvärderats för potentiella biverkningar på fertiliteten på föräldra- och F1-generationen hos råttor. Detta ledde till förstärkta farmakologiska effekter som ansågs relaterade till substansens hämning av kalciummetabolismen i skelett vilket resulterade i periparturient hypokalcemi, som är en klasseffekt av bisfosfonater, dystoci och tidigt avslutande av studien. Dessa resultat förhindrade således att definitiv effekt av zoledronsyra på fertiliteten hos människa kunde fastställas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som yrsel och sömnhet kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner, varför försiktighet bör iaktas när Zoledronic Acid används i samband med bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Inom tre dagar efter administrering av zoledronsyra 4 mg, har en akutreaktion ofta rapporterats, med symtom inkluderande bensmärta, feber, trötthet, artralgi, myalgi, frossbrytningar och artrit med påföljande ledsvullnad. Dessa symtom är vanligen övergående inom några dagar (se beskrivning av utvalda biverkningar).

Följande är de viktigaste identifierade riskerna med zoledronsyra 4 mg inom de godkända indikationer: nedsatt njurfunktion, osteonekros i käkbenet, akutfasreaktion, hypokalcemi, förmaksflimmer, anafylax, interstitiell lungsjukdom. Frekvenserna för var och en av dessa identifierade risker visas i Tabell 1.

Lista med biverkningar i tabellform

Följande biverkningar som listas i Tabell 1 har samlats in från kliniska studier och rapporter efter marknadsföring efter i huvudsak kronisk behandling med zoledronsyra 4 mg:

Tabell 1

Biverkningarna är indelade i olika frekvenser med de mest vanliga först:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$),

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| | |
|---|---------------------------|
| <i>Blodet och lymfsystemet</i> | |
| Vanliga: | Anemi |
| Mindre vanliga: | Trombocytopeni, leukopeni |
| Sällsynta: | Pancytopeni |
| <i>Immunsystemet</i> | |
| Mindre vanliga: | Överkänslighetsreaktion |
| Sällsynta: | Angioneurotiskt ödem |
| <i>Psykiska störningar</i> | |
| Mindre vanliga: | Oro, sömnstörningar |
| Sällsynta: | Förvirring |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | |
| Vanliga: | Huvudvärk |

| | |
|--|--|
| Mindre vanliga: | Yrsel, parestesi, smakrubbningar, hypestesi, hyperestesi, tremor, somnolens |
| Mycket sällsynta: | Konvulsioner, hypestesi och stelkramp (sekundärt vid hypokalcemi) |
| <i>Ögon</i> | |
| Vanliga: | Konjunktivit |
| Mindre vanliga: | Dimsyn, sklerit och orbital inflammation |
| Sällsynta: | Uveit |
| Mycket sällsynta: | Episklerit |
| <i>Hjärtat</i> | |
| Mindre vanliga: | Hypertoni, hypotoni, förmaksflimmer, hypotoni som leder till synkope eller cirkulationskollaps |
| Sällsynta: | Bradykardi, hjärtarytmi (sekundärt vid hypokalcemi) |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> | |
| Mindre vanliga: | Dyspné, hosta, bronkkonstriktion |
| Sällsynta: | Interstitiell lungsjukdom |
| <i>Magtarmkanalen</i> | |
| Vanliga: | Illamående, kräkningar, anorexi |
| Mindre vanliga: | Diarré, förstoppning, buksmärter, dyspepsi, stomatit, muntorrhet |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | |
| Mindre vanliga: | Pruritus, utslag (inklusive erytematösa och fläckvisa utslag), ökad svettning |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i> | |
| Vanliga: | Värk i skelettet, myalgi, artralgi, allmän värk |
| Mindre vanliga: | Muskelkramper, osteonekros i käken |
| Mycket sällsynta: | Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) och i andra kroppsdelar inklusive lårben och höft |
| <i>Njurar och urinvägar</i> | |
| Vanliga: | Njursvikt |
| Mindre vanliga: | Akut njursvikt, hematuri, proteinuri |
| Sällsynta: | Förvärvat Fanconis syndrom |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | |

| | |
|-----------------------|--|
| Vanliga: | Feber, influensaliknande syndrom (inklusive trötthet, rigiditet, sjukdomskänsla och rodnad) |
| Mindre vanliga: | Asteni, perifera ödem, reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, irritation, svullnad, induration), bröstsmärta, viktuppgång, anafylaktisk reaktion/chock, urtikaria |
| Sällsynta: | Artrit och ledsvullnad som ett symtom på akutfasreaktion |
| <i>Undersökningar</i> | |
| Mycket vanliga: | Hypofosfatemi |
| Vanliga: | Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi |
| Mindre vanliga: | Hypomagnesemi, hypokalemi |
| Sällsynta: | Hyperkalemi, hypernatremi |

Beskrivning av vissa biverkningar

Nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra har associerats med rapporter om nedsatt njurfunktion. I en poolad analys av säkerhetsdata från registreringsstudierna på förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser, var frekvensen av njurrelaterade oönskade händelser med misstänkt orsakssamband (biverkningar) för zoledronsyra enligt följande: multipelt myelom (3,2 %), prostatacancer (3,1 %), bröstcancer (4,3 %), lung- och andra solida tumörer (3,2 %). Faktorer som kan öka risken för försämring av njurfunktion inkluderar dehydrering, redan existerande nedsatt njurfunktion, upprepade behandlingscykler av zoledronsyra eller andra bisfosfonater liksom samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel eller användning av kortare infusionstider än rekommenderat. Försämrade njurfunktion, progress mot njursvikt samt dialys har rapporterats hos patienter efter initial dos eller engångsdos av zoledronsyra 4 mg (se avsnitt 4.4).

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har i huvudsak rapporterats hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorptionen, såsom zoledronsyra 4 mg (se avsnitt 4.4). Flera av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider och hade tecken på lokal infektion inkluderande osteomyelit. Majoriteten av rapporterna hänförs sig cancerpatienter som har genomgått tandextraktioner eller andra tandkirurgiska ingrepp.

Förmaksflimmer

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

Akutfasreaktions

Denna biverkan består av en samling av symtom som inkluderar feber, myalgi, huvudvärk, smärta i extremiteter, illamående, kräkningar, diarré, artralgi och artrit med påföljande ledsvullnad. Tillslags tiden är ≤ 3 dagar efter

infusion av zoledronsyra 4 mg och reaktionen refereras också genom användning av termerna "influensaliknande" eller "post-dos"-symtom.

Atypiska femurfrakturer

Efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats (frekvens sällsynt):
Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning).

Hypokalcemirelaterade biverkningar

Hypokalcemi är en viktig fastställd risk för zoledronsyra inom godkända indikationer. Baserat på en genomgång av både kliniska studier och fallrapporter efter godkännandet finns tillräckliga bevis för ett samband mellan behandling med zoledronsyra, rapporterade fall av hypokalcemi och sekundär utveckling av hjärtarytmi. Dessutom ses ett samband mellan hypokalcemi och sekundära neurologiska biverkningar såsom konvulsioner, hypestesi och stelkramp (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Zoledronsyra tillhör kategorin bisfosfonater och verkar i huvudsak på benvävnad. Den hämmar den osteoklastiska benresorptionen.

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

Förutom att det är en potent hämmare av benresorption har zoledronsyra också flera antitumöregenskaper som kan bidra till dess sammantagna effekt vid behandling av metastaserande benskjukdom. Följande egenskaper har visats i prekliniska studier:

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

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

I den första, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien jämfördes zoledronsyra 4 mg med placebo vid prevention av skelettrelaterade händelser (SRE) hos prostatacancerpatienter. Zoledronsyra 4 mg reducerade signifikant andelen patienter som drabbades av åtminstone en skelettrelaterad händelse (SRE), fördröjde mediantiden till första SRE med mer än 5 månader samt minskade den årliga incidensen av händelser per patient. Analys av multipla händelser visade en 36 % riskreduktion i utveckling av SRE hos gruppen med zoledronsyra 4 mg jämfört med placebogruppen. Patienter som erhöll zoledronsyra 4 mg rapporterade mindre ökning av smärta än de som erhöll placebo, och skillnaden nådde signifikans vid 3, 9, 21 och 24 månader. Färre patienter med zoledronsyra 4 mg fick patologiska frakturer. Behandlingseffekterna var mindre uttalade hos patienter med osteoklerotiska lesioner. Effekteresultatet summeras i Tabell 2.

I en andra studie, som inkluderade andra solida tumörer än bröst- och prostatacancer, reducerade zoledronsyra 4 mg signifikant andelen patienter med en SRE, fördröjde mediantiden till första SRE med mer än 2 månader samt minskade skelettmorbiditykvoten. Analys av multipla händelser visade en 30,7 % riskreduktion i utvecklingen av SRE i gruppen med zoledronsyra 4 mg jämfört med placebogruppen. Effekteresultatet summeras i Tabell 3.

Tabell 2: Effekteresultat (patienter med prostatacancer som får hormonbehandling)

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

- * Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer
 ** Redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totalt antalet såväl som tid till varje händelse under studien
 NR Ej uppnådd
 NA Ej tillämpligt
 SRE Skelettrelaterade händelser
 TIH Tumörinducerad hyperkalcemi

Tabell 3: Effektergebnat (solida tumörer andra än bröst- eller prostatacancer)

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

- * Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer
 ** Redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien
 NR Ej uppnådd
 NA Ej tillämpligt
 SRE Skelettrelaterade händelser
 TIH Tumörinducerad hyperkalcemi

I en tredje randomiserad, dubbelblind fas III-studie där zoledronsyra 4 mg med 90 mg pamidronat administrerades var 3:e till 4:e vecka jämfördes patienter med multipelt myelom eller bröstcancer med minst en benvävnadslesion. Resultaten visade att zoledronsyra 4 mg hade jämförbar effekt med pamidronat 90 mg vid prevention av SRE. Analys av multipla händelser avslöjade en signifikant riskreduktion på 16 % hos patienter som behandlades med zoledronsyra 4 mg jämfört med patienter som erhöLL pamidronat. Effektergebnaten summeras i Tabell 4.

Tabell 4: Effektnytt (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)

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

* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

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

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämpligt

SRE Skelettrelaterade händelser

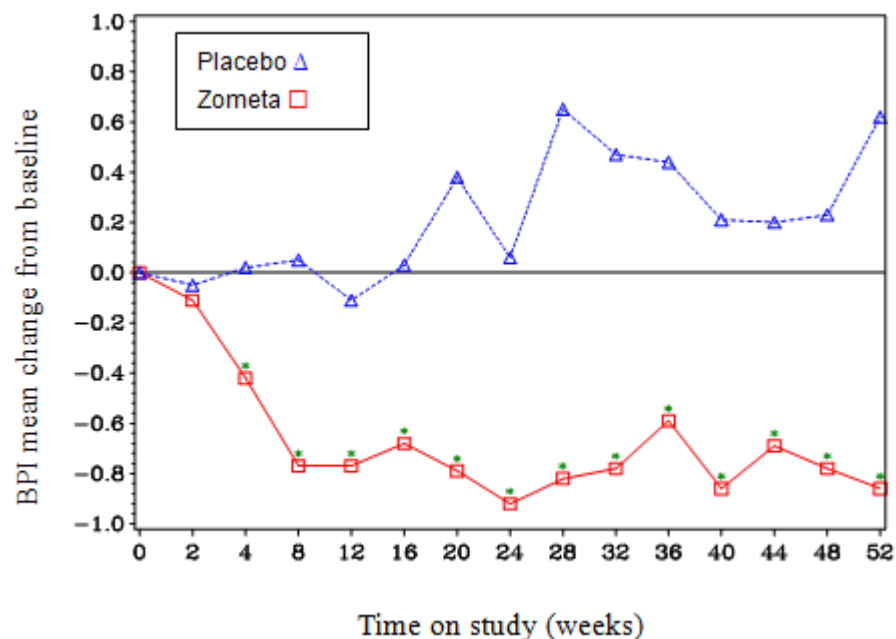
TIH Tumörinducerad hyperkalcemi

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

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

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

Figur 1: Medelvärde av förändringar från startvärdet i BPI skalan. Statistiskt signifikanta skillnader är markerade (*p < 0,05) för jämförelse mellan behandlingar (4 mg zoledronsyra vs. placebo)



CZOL446EUS122/SWOG -studien

Det primära målet med denna observationsstudie var att uppskatta den kumulativa förekomsten av osteonekros i känen (ONJ) vid år 3 hos cancerpatienter med benmetastaser som fick zoledronsyra. Behandling med osteoklasthämmare, annan cancerterapi och tandvård utfördes enligt klinisk praxis och nationella vårdprogram. En grundläggande tandläkarundersökning rekommenderades men var inte obligatorisk.

Bland de 3491 utvärderade patienterna bekräftades 87 fall av ONJ. Den totala uppskattade kumulativa förekomsten av bekräftad ONJ vid år 3 var 2,8% (95% KI: 2,3-3,5%). Förekomsten var 0,8% vid år 1 och 2,0% vid år 2. Vid bekräftad ONJ vid år 3 var andelen högst hos myelompatienter (4,3%) och lägst hos bröstcancerpatienter (2,4%). Fall av bekräftad ONJ var statistiskt signifikant högre hos patienter med multipelt myelom (p=0,03) än andra cancerformer tillsammans.

Kliniska studieresultat vid behandling av TIH

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

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

Tabell 5: Andel med fullständigt behandlingssvar, fördelade per dag i de kombinerade TIH-studier

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

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

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

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

Pediatrik population

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

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

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

Typen av biverkningar som observerades i denna population var likande de som tidigare setts hos vuxna med avancerade maligniteter (se avsnitt 4.8). Biverkningar är ordnade efter frekvenser och presenteras i Tabell 6. Följande klassificering används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 6: Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta¹

| | |
|---|---|
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | |
| Vanliga: | Huvudvärk |
| <i>Hjärtat</i> | |
| Vanliga: | Takykardi |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> | |
| Vanliga: | Nasofaryngit |
| <i>Magtarmkanalen</i> | |
| Mycket vanliga: | Kräkningar, illamående |
| Vanliga: | Magsmärtor |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i> | |
| Vanliga: | Smärta i extremiteter, artralgi, muskuloskeletal smärta |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | |
| Mycket vanliga: | Pyrexia, trötthet |
| Vanliga: | Akutfasreaktion, smärta |
| <i>Undersökningar</i> | |
| Mycket vanliga: | Hypokalcemi |
| Vanliga: | Hypofosfatemi |

¹ Biverkningar som uppstått med frekvenser $< 5\%$ utvärderades medicinskt och det visades att dessa fall stämmer överens med den väletablerade säkerhetsprofilen för zoledronsyra (se avsnitt 4.8).

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Intravenöst administrerad zoledronsyra uppvisar en plasmakoncentrations/tidskurv med tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 och $t_{1/2\beta}$ 1,87 timmar, följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timmar. Det skedde ingen ackumulation av zoledronsyra i plasma efter flergångsdoser av zoledronsyra givet var 28:e dag. Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrat form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns $39 \pm 16\%$ av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Total clearance är $5,04 \pm 2,5$ l/timme, oberoende av dosen och utan påverka av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Vid ökning av infusionstid från 5 till 15 minuter minskade zoledronsyrakoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen.

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

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

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

Vid en *in vitro*-studie visade zoledronsyra låg affinitet till det mänskliga blodets cellulära komponenter, med ett genomsnittligt blod-till-plasmakoncentrationsförhållande på 30 till 5 000 ng/ml. Plasmaproteinbindningen är låg, med obunden fraktion på mellan 60 % vid 2 ng/ml och 77 % vid 2000 ng/ml zoledronsyra.

Särskilda patientgrupper

Pediatriska patienter

Begränsade farmakokinetiska uppgifter för barn med allvarlig osteogenesis imperfecta tyder på att zoledronsyras farmakokinetik hos barn mellan 3 och 17 år liknar vuxnas med en liknande mg/kg-dosnivå. Ålder, kroppsvikt, kön och kreatininclearance verkar inte ha någon effekt på zoledronsyras systemexponering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuttoxicitet

Den högsta icke-letala engångsdosen vid intravenös administrering var 10 mg/kg kroppsvikt hos möss och 0,6 mg/kg hos råttor.

Subkronisk och kronisk toxicitet

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

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

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

Reproduktionstoxicitet

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

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
Natriumcitrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som omnämns i avsnitt 6.6.

Detta läkemedel får inte blandas med kalcium eller infusionslösningar som innehåller andra divalenta katjoner som Ringerlaktatlösning, och bör ges som en enkel intravenös lösning i separat infusions slang.

6.3 Hållbarhet

Oppnad flaska:

3 år

Hållbarhet efter att förpackningen är bruten:

Produkten bör användas direkt efter att förpackningen brutits.

Hållbarhet efter spädning:

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning efter spädning av Zoledronic Acid med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning och glukos 50 mg/ml (5 %) injektionslösning har demonstrerats i 48 timmar vid rumstemperatur (20–24 °C) eller vid förvaring i kylskåp i 2–8 °C.

Ur mikrobiologiskt hänseende bör produkten användas direkt. Om den inte används direkt är förvaringstid och förhållande före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

För förvaring efter spädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zoledronic Acid finns i 5 ml färglösa, genomskinliga plastflaskor (cykloolefinpolymer) med fluorpolymerbelagd kork i bromobutylgummi.

Zoledronic Acid 4 mg/5 ml levereras i paket med 1, 5 eller 10 flaskor.

Alla förpackningsstorlekar kanske inte är tillgängliga på marknaden.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före administrering måste 5,0 ml koncentrat från en flaska Zoledronic Acid 4 mg/5 ml eller den volym av koncentratet som dras upp spädas med 100 ml kalciumfri infusionslösning (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska).

Ytterligare information om hur Zoledronic Acid hanteras, inklusive beredningsanvisningar för lägre doser, återfinns i avsnitt 4.2.

Aseptiska tekniker måste användas vid beredning av infusionen.
Endast för engångsbruk.

Läkemedlet bör inspekteras visuellt före användning. Lösningen bör endast användas om den är klar och praktiskt taget fri från partiklar samt förpackningen är utan skador.

Sjukvårdspersonal uppmanas att inte kassera oanvänd Zoledronic Acid via avloppssystemet.

Eventuellt oanvänt läkemedel eller överblivet material ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tysk

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31360

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 september 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 23 oktober 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.09.2021