

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Zoledronic acid Sandoz -valmistetta saa määrätä ja käyttää vain laskimoon annettavien bisfosfonaattien antoon perehtynyt lääkäri.

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

Annostus

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

Aikuiset ja iäkkäät henkilöt

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.

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

Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Aikuiset ja iäkkäät henkilöt

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito:

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

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

Aloitettaessa Zoledronic acid Sandoz -hoitoa potilaille, joilla on multipple myelooma tai kiinteiden kasvaimien aiheuttamia metastoittisia luuleesioita, seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) tulee määrittää. CLcr on laskettu seerumin kreatiniinista Cockcroft-Gault-kaavalla. Zoledronic acid Sandoz -valmistetta ei suositeta potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr < 30 ml/min. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 $\mu\text{mol/l}$ tai $> 3,0$ mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tsoledronihappotutkimuksiin.

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

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittu Zoledronic acid Sandoz -annos*
> 60	4,0 mg tsoledronihappoa
50–60	3,5 mg* tsoledronihappoa
40–49	3,3 mg* tsoledronihappoa
30–39	3,0 mg* tsoledronihappoa

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Tsoledronihapon turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu 1–17-vuotaiden lasten ja nuorten hoidossa.

Tällä hetkellä saatavana olevat tiedot on esitetty kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Laskimoon.

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

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

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

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

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

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Poista seuraava määrä Zoledronic acid Sandoz infuusionestettä (ml)	Korvaa seuraavalla määrällä steriiliä natriumkloridi-injektionestettä 9 mg/ml (0,9 %) tai 5 % glukoosi-injektionestettä (ml)	Pienennetty annos (mg tsoledronihappoa / 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml infuusionestettä ei saa sekoittaa muiden infuusionesteiden kanssa, ja se tulee antaa eri infuusioletkulla kerta-annosliuoksena laskimoon.

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen Zoledronic acid Sandoz -valmisteen antoa ja sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Ennen Zoledronic acid Sandoz -valmisteen antoa potilaat täytyy tutkia riittävän nesteytyksen varmistamiseksi.

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia (ONJ) on raportoitu melko harvoin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic acid Sandoz –valmistetta. Markkinoille tulon jälkeinen kokemus ja kirjallisuus viittaavat kasvaintyyppin (edennyt rintasyöpä, multipple 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 lukuun ottamatta myöhemmäksi potilailla, joilla on suun pehmytkudoksessa avoimia vaurioita, jotka eivät ole parantuneet. Potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, suositellaan hammastutkimusta ja tarkoituksenmukaista ehkäisevää hoitoa ja yksilöllistä hyöty-haitta-arviota ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

- Bisfosfonaatin voimakkuusluokka (mitä tehokkaampi aine, sitä suurempi riski), antoreitti (suurempi riski parenteraalisen antotavan yhteydessä) ja bisfosfonaatin kumulatiivinen annos
- Syöpä, muut sairaudet (esim. anemia, hyytymishäiriö, 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 Zoledronic acid Sandoz -hoidon aikana säilyttämään hyvä suuhygienia, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti suun alueella esiintyvistä oireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai haavaumien parantumattomuudesta tai eritevuodosta.

Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa vasta tarkan harkinnan jälkeen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa tulee välttää. Bisfosfonaattihoidon aikana kehittyvä leuan osteonekroosi voi pahentua, jos potilaalle tehdään hammaskirurginen toimenpide. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä.

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

Muiden anatomisten osien osteonekroosi

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

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

Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella vakavia ja ajoittaisia luu-, nivel- ja/tai lihaskipuja on raportoitu tsoledronihappoa käyttävillä potilailla. Kyseisiä tapahtumia on kuitenkin raportoitu harvoin. Oireiden ilmaantumisesta edeltävä aika vaihteli päivästä useaan kuukauteen hoidon

aloittamisesta. Useimmilla potilailla oireet lievenivät hoidon lopettamisen jälkeen. Osalla potilaista oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen tsoledronihapolla tai toisella bisfosfonaatilla.

Epätavalliset reisiluun murtumat

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

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

Hypokalsemia

Hypokalsemiaa on raportoitu tsoledronihappohoitoa saaneilla potilailla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia haittavaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksen seurauksena. Sairaalahoidon vaatimista vaikea-asteisia hypokalsemiatapauksia on raportoitu. Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla potilaan henkeä uhkaava (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava kun tsoledronihappohoitoa annetaan yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalsemiaa, koska näillä valmisteilla saattaa olla synergistinen vaikutus, joka aikaansaa vakavan hypokalsemian (ks. kohta 4.5).

Seerumin kalsium tulee mitata ja hypokalsemia korjata ennen tsoledronihappohoidon aloittamista. Potilaille tulee antaa riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

Apuaineet, jonka vaikutus tunnetaan

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

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

Taulukko 2

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

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Munuaisten vajaatoiminta

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

Leuan osteonekroosi

Potilailla, jotka ovat olleet enimmäkseen syöpäpotilaita ja jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä

lääkevalmisteita, kuten tsoledronihappoa, on raportoitu leuan osteonekroositapauksia (ks. kohta 4.4). Moni näistä potilaista sai myös kemoterapiaa ja kortikosteroidihoitoa, ja heillä oli merkkejä paikallisesta infektiosta mukaan lukien osteomyeliitti. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammasleikkauksen jälkeen.

Eteisvärinä

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

Akuutin vaiheen reaktio

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

Epätavalliset reisiluun murtumat

Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia (esiintyvyys harvinainen): Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Hypokalsemiaan liittyvät haittavaikutukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haittatasapainon 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 oleva kliininen kokemus on vähäinen. Jopa 48 mg:n tsoledronihappoannoksien antamisesta vahingossa on ilmoitettu. Potilaita, jotka ovat saaneet suositusta suuremman annoksen (ks. kohta 4.2), tulee seurata huolellisesti, koska tähän liittyen on

havaittu munuaisten toiminnan ongelmia (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) ja seerumin elektrolyyttien (mukaan lukien kalsium, fosfori ja magnesium) poikkeamia. Hypokalsemiatapauksissa on annettava kalsiuglukonaatti-infuusioita kliinisen tarpeen mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Bisfosfonaattien selektiivinen vaikutus luuhun perustuu siihen, että niiden hakuisuus mineralisointuneeseen 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 metastatitisen luusairauden hoidossa. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu seuraavat ominaisuudet:

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

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

Ensimmäisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 4 mg:n tsoledronihappohoitoa lumelääkkeeseen luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisemisessä (Skeletal Related Events, SRE) eturauhassyöpöpotilailla. Tsoledronihappo 4 mg pienensi merkittävästi niiden potilaiden osuutta, joilla ilmeni vähintään yksi luustoon liittyvä tapahtuma (SRE), pidensi mediaaniaikaa ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen yli viidellä kuukaudella ja vähensi tapahtumien vuosittaista ilmaantuvuutta potilasta kohden eli luustosairastuvuutta. Monitapahtuma-analyysi osoitti luustoon liittyvien tapahtumien kehittymisriskin pienentyneen 36 % 4 mg:n tsoledronihapporyhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

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

Toiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli jokin muu kiinteä kasvain kuin rinta- tai eturauhassyöpä. Tsoledronihappo 4 mg vähensi merkittävästi luustoon liittyvien tapahtumien lukumäärää, pidensi mediaaniaikaa ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen yli kahdella kuukaudella ja vähensi luustosairastuvuutta. Monitapahtuma-analyysi osoitti luustoon liittyvien tapahtumien kehittymisriskin pienentyneen 30,7 % 4 mg:n tsoledronihapporyhmässä

lumelääkeryhmään verrattuna. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 3: Tehokkuustulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpötilaat)

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

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

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

Kolmannessa faasi III:n satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin tsoledronihappo 4 mg:aa pamidronaatti 90 mg:aan annosteltuina joka 3.–4. viikko. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli multipple myelooma tai rintasyöpä, johon liittyi ainakin yksi luuleesio. Tulokset osoittivat, että tsoledronihappo 4 mg oli yhtä tehokas kuin 90 mg pamidronaattia luustotapahtumien ehkäisyssä. Monitapahtuma-analyysi paljasti merkitsevän, 16 % riskin pienentymisen potilailla, joita hoidettiin tsoledronihappo 4 mg:lla verrattuna pamidronaattihoitoa saaneisiin potilaisiin. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 5: Tehokkuustulokset (rintasyöpä- ja multipple myeloomapotilaat)

	SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	Tsoledronihappo 4 mg	Pamidronaatti 90 mg	Tsoledronihappo 4 mg	Pamidronaatti 90 mg	Tsoledronihappo 4 mg	Pamidronaatti 90 mg
n	561	555	561	555	561	555
Potilaiden osuus, joilla esiintyi SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-arvo	0,198		0,653		0,037	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	376	356	ES	714	ES	ES
p-arvo	0,151		0,672		0,026	
Luustosairastuvuus	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-arvo	0,084		0,614		0,015	
Riskin pieneminen sairastaa useita tapahtumia** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,030		NA		NA	

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

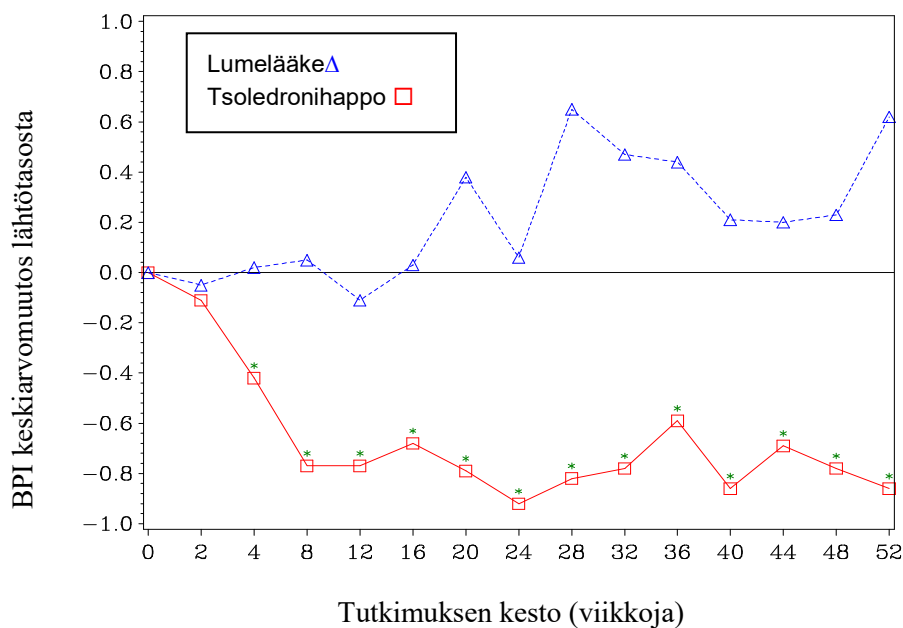
Tsoledronihappoa 4 mg tutkittiin myös kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 228 potilaalla, joilla oli rintasyövän aiheuttamia dokumentoituja luumetastaaseja. Tutkimuksessa arvioitiin tsoledronihapon 4 mg vaikutusta luustotapahtumien (skeletal related event, SRE) taajuussuhteeseen,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

Luustotapahtumien suhde oli tsoledronihapolla 0,628 ja lumelääkkeellä 1,096 (tapahtumat/henkilö vuoden aikana). Tsoledronihappohoitoa saaneessa ryhmässä 29,8 %:lla potilaista oli vähintään yksi luustotapahtuma (hyperkalsemiaa lukuun ottamatta), kun lumeryhmässä vastaava luku oli 49,6 %

($p=0,003$). Tsoledronihapporyhmässä ensimmäisen luustotapahtuman kehittymiseen kuluvan ajan mediaania ei saavutettu tutkimuksen loppuun mennessä, ja se piteni huomattavasti lumehoitoon verrattuna ($p=0,007$). Monitapahtuma-analyyssissä tsoledronihappo 4 mg pienensi luustotapahtumien riskiä 41 %:lla (riskisuhde=0,59; $p=0,019$) lumehoitoon verrattuna.

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

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



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-tapausten luvut 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 muilla 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. Vasteprosentit olivat seuraavat:

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

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

*p-arvot pamidronaattiin nähden.

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Laskimoon annettavan tsoledronihapon vaikutuksia vaikeaa osteogenesis imperfectaa (tyypit I, III ja IV) sairastavilla 1–17-vuotiailla lapsipotilailla verrattiin laskimoon annettavaan pamidronaattihoitoon yhdessä kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, jonka tsoledronihapporyhmään kuului 74 ja pamidronaattiryhmään 76 potilasta. Tutkimuksen hoitovaihe kesti 12 kk, ja sitä edelsi 4–9 viikon seulontavaihe, jonka aikana osallistujat käyttivät D-vitamiini- ja kalsiumlisää vähintään 2 viikon ajan. 1–< 3-vuotiaat potilaat

saivat kliinisen tutkimusohjelman puitteissa 0,025 mg/kg tsoledronihappoa (maksimikerta-annos 0,35 mg) 3 kk välein ja 3–17-vuotiaat potilaat taas 0,05 mg/kg tsoledronihappoa (maksimikerta-annos 0,83 mg) 3 kk välein. Kerran tai kahdesti vuodessa annosteltavan tsoledronihapon yleistä pitkäaikaisturvallisuutta ja sen pitkäaikaisturvallisuutta munuaisten kannalta arvioitiin 12 kk pituisessa jatkotutkimuksessa lapsilla, jotka olivat suorittaneet vuoden kestäneen tsoledronihappo- tai pamidronaattihoidon 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 pamidronaattihoidon taudin tyypistä ja murtumien syystä riippumatta. Murtumien kokonaisilmaantuvuus oli verrattavissa tsoledronaattihoidon ja pamidronaatti-hoidon saavilla potilailla: 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Murtumariskin tulkintaa vaikeuttaa se, että vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla esiintyy yleisesti murtumia itse tautiprosessin vuoksi.

Tässä populaatiossa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin mitä on aiemmin havaittu pitkälle edenneitä, luuta affisioivia syöpätauteja sairastavilla aikuisilla (ks. kohta 4.8). Haittavaikutukset esitetään taulukossa 7 yleisyyden mukaan ryhmiteltyinä. Ryhmittelyssä käytetään seuraavaa vakiintunutta luokitusta: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), hyvin harvinainen ($<1/10\,000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 7: Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla lapsilla havaitut haittavaikutukset¹

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

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

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

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihappoa sisältävän referenssilääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa sekä kasvaimen aiheuttamassa hyperkalsemiassa että luustotapahtumien ehkäisemisessä potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkäkeuhainen 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 lääkepitoisuudet plasmassa suurenevat nopeasti saavuttaen korkeimman pitoisuuden infuusion lopussa. Tämän jälkeen pitoisuudet nopeasti pienenevät ollen alle 10 % korkeimmasta arvosta neljän tunnin kuluttua ja alle 1 % 24 tunnin kuluttua, jonka jälkeen seuraa jakso, jolloin pitoisuus on erittäin pieni, alle 0,1 % korkeimmasta arvosta ennen seuraavaa infuusiota päivänä 28.

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se poistuu systeemisestä verenkierrosta nopeasti kahdessa vaiheessa; 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. Tsoledronihappoa ei kertynyt plasmassa 28 päivän välein tapahtuvan toistuvan annon jälkeen. Tsoledronihappo ei metaboloitu, vaan se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisen 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. Eliminoinnin kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta $5,04 \pm 2,5$ l/h, eikä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 % infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut plasman AUC:hen.

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

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

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

In vitro -tutkimuksessa tsoledronihapolla oli alhainen affiniteetti ihmisen veren 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

Lapset

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

Munuaisvaikutuksia koskevat turvallisuusmarginaalit olivat kapeat pitkäaikaisissa toistuvaa parenteraalista annostusta käyttäen tehdyissä eläintutkimuksissa, mutta kumulatiivinen hättävien vaikutusten 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 teratogeeninen rotalla $\geq 0,2$ mg/kg:n ihonalaisina annoksina. Vaikka teratogeenisuutta tai sikiötoksisuutta ei kaniinilla havaittu, emoon kohdistuvaa toksisuutta havaittiin. Rotilla havaittiin synnytyksen vaikeutumista pienimmällä annostasolla (0,01 mg/kg).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Natriumsitraatti (E331)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton pullo: 3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste tulee käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C. Jääkaappikylmän liuoksen tulee antaa tasoittua huoneenlämpötilaan ennen antoa.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin. Vain kertakäyttöön.

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

Terveydenhoidon ammattilaiset eivät saa hävittää käyttämätöntä Zoledronic acid Sandoz -valmistetta normaalin viemärijärjestelmän kautta.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

29715

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.12.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.02.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska med 100 ml innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat. 1 ml lösning innehåller 0,04 mg zoledronsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt 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 Sandoz får endast förskrivas och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av administrering av intravenösa bisfosfonater.

Bipacksedeln och påminnelsekortet skall lämnas till patienter som behandlas med Zoledronic acid Sandoz.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser

Vuxna samt äldre patienter

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 oralt tillägg av kalcium på 500 mg samt 400 IE vitamin D.

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 samt äldre patienter

Den rekommenderade dosen vid hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium \geq 12,0 mg/dl eller 3,0 mmol/l) är en engångsdos av 4 mg zoledronsyra.

Nedsatt njurfunktion

TIH:

Behandling med Zoledronic acid Sandoz 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 $> 4,5 \text{ mg/dl}$ exkluderats. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH) med serumkreatinin $< 400 \mu\text{mol/l}$ eller $< 4,5 \text{ mg/dl}$ (se avsnitt 4.4).

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser: När man initierar behandling med Zoledronic acid Sandoz hos patienter med multipelt myelom eller metastaserande skelettleSIONER från solida tumörer, bör serumkreatinin och kreatininclearance (CLcr) kontrolleras. CLcr beräknas från serumkreatinin med hjälp av Cockcroft - Gaults formel. Zoledronic acid Sandoz rekommenderas inte till patienter, vilka före insättning av behandling har gravt nedsatt njurfunktion, vilket för denna patientkategori definieras som CLcr $< 30 \text{ ml/min}$. I kliniska prövningar med zoledronsyra har patienter med serumkreatinin $> 265 \mu\text{mol/l}$ eller $> 3,0 \text{ mg/dl}$ exkluderats från prövningarna.

Hos patienter med normal njurfunktion (definierat som CLcr $> 60 \text{ ml/min}$), kan zoledronsyra 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, administreras direkt utan någon ytterligare beredning. Hos patienter med benvävnadsmetastaser som före initiering av behandling har mild till måttligt nedsatt njurfunktion, vilket för denna patientkategori definierades som CLcr 30–60 ml/min, rekommenderas reducerade doser av Zoledronic acid Sandoz (se också avsnitt 4.4).

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Zoledronic acid Sandoz 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

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

Efter initiering av behandling bör serumkreatinin kontrolleras innan varje dos av Zoledronic acid Sandoz administreras, och uppehåll ska göras i behandlingen om njurfunktionen försämras. I de kliniska prövningarna definierades en försämring av njurfunktionen enligt följande:

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

I de kliniska studierna återupptogs behandlingen med Zoledronic acid Sandoz när kreatininnivåerna hade återgått till inom 10 % av utgångsvärdet (se avsnitt 4.4). Behandlingen med Zoledronic acid Sandoz ska återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för zoledronsyra för barn i åldern 1 till 17 år har inte ännu fastställts. Tillgänglig

information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Intravenös användning.

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, som en engångs intravenös infusion under åtminstone 15 minuter.

Hos patienter med normal njurfunktion (definierat som $CL_{Cr} > 60$ ml/min) ska zoledronsyra 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, inte spädas ytterligare.

Hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen rekommenderas reducerade doser Zoledronic acid Sandoz (se avsnitt "Dosering" ovan och avsnitt 4.4).

För att bereda reducerade doser till patienter med $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min vid start, se tabell 1 nedan. Avlägsna angiven volym av Zoledronic acid Sandoz lösning från flaskan och ersätt med en motsvarande volym av steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, eller 5 % glukoslösning för injektion.

Tabell 1: Beredning av reducerade doser av Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Avlägsna följande mängd av Zoledronic acid Sandoz infusionsvätska, lösning (ml)	Ersätt med följande volym av steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), eller 5 % glukoslösning för injektion (ml)	Justerad dos (mg zoledronsyra i 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, får inte blandas med andra infusionslösningar utan ska administreras som en engångs intravenös infusion i en separat infusions slang.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon annan bisfosfonat eller mot något hjälpämne i Zoledronic acid Sandoz som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Patienterna måste undersökas innan Zoledronic acid Sandoz administreras för att säkerställa att de är tillräckligt hydrerade.

Övervätskning ska undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Hyperkalcemirelaterade metaboliska standardparametrar, t.ex. serumnivåerna av kalcium, fosfat och magnesium, måste noga följas efter att behandling med Zoledronic acid Sandoz inletts. Om hypokalcemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi uppkommer, kan korttidsbehandling behöva insättas. Patienter med obehandlad hyperkalcemi har i allmänhet viss grad av nedsatt njurfunktion, och därför bör noggrann kontroll av njurfunktionen övervägas.

Det finns andra läkemedel med zoledronsyra som aktiv substans för behandling av osteoporos och Pagets bensjukdom. Patienter som behandlas med Zoledronic acid Sandoz bör inte behandlas samtidigt med något annat läkemedel innehållande zoledronsyra eller med någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel är okända.

Njurinsufficiens

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

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.

Zoledronsyra har satts i samband med rapporter angående minskad njurfunktion. Faktorer som kan öka risken för försämring inkluderar dehydrering och tidigare förekomst av nedsatt njurfunktion, flera behandlingscykler med zoledronsyra och andra bisfosfonater samt användning av andra nefrotoxiska läkemedel. Även om risken minskar då zoledronsyra administreras i dosen 4 mg under 15 minuter, kan ändå försämring av njurfunktionen inträffa. Försämrad njurfunktion, utveckling till njursvikt och dialys har rapporterats hos patienter efter den initiala dosen eller en engångsdos 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.

Patienter bör kontrolleras med avseende på serumkreatinin före varje dos av Zoledronic acid Sandoz. Vid start av behandling av patienter med benvävnadsmetastaser samt med samtidig mild och måttlig njurnedsättning, rekommenderas lägre doser av zoledronsyra. Hos patienter som visar prov på försämrad njurfunktion under behandlingen, ska uppehåll göras i behandlingen med zoledronsyra. Behandlingen med Zoledronic acid Sandoz ska endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet. Behandlingen med Zoledronic acid Sandoz ska återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

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

Leverinsufficiens

Då kliniska data endast finns i begränsad omfattning vad gäller patienter med gravt nedsatt leverfunktion 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 Zoledronic acid Sandoz. 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 en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdellesioner i munnen, förutom vid medicinska nödsituationer. En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med bisfosfonater hos patienter med samtida riskfaktorer.

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

- Potensen av bisfosfonaten (högre risk för potenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och bisfosfonatens kumulativ dos
- Cancer, komorbida tillstånd (t ex anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogeneshämmare (se avsnitt 4.5), strålbehandling mot huvud och hals, kortikosteroider
- Tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp (t.ex. tandextraktioner) och dåligt anpassad tandprotes

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller, och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Zoledronic acid Sandoz. Under behandling bör invasiva tandingrepp utföras endast efter noggrant övervägande och bör undvikas i nära anslutning till zoledronsyraadministrering. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi exacerbera tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp finns inga data tillgängliga som ger indikation om huruvida 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/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 är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

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 Sandoz.

Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som har behandlats med zoledronsyra har det under försäljningsperioden rapporterats om svår och tidvis skelett-, led- och/eller muskelsmärta. Emellertid har sådana rapporter varit sällan förekommande. Tiden till symtomets uppträdande varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. De flesta patienter erhöll lindring av symtomen efter att behandlingen avbrutits.

En undergrupp fick återfall av symtomen då 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 mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

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

Hypokalcemi

Hypokalcemi har rapporterats hos patienter som behandlats 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-behandling administreras tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka hypokalcemi då de kan ha en synergistisk effekt vilket kan leda till allvarlig hypokalcemi (se avsnitt 4.5). Serumkalcium skall kontrolleras och hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med zoledronsyra inleds. Patienter skall erhålla adekvant tillägg av kalcium och vitamin D.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) 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 inte humana P450-enzymen *in vitro* (se avsnitt 5.2), men några regelrätta kliniska interaktionsstudier har inte utförts.

Försiktighet rekommenderas då bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, calcitonin 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 iakttas när zoledronsyra används 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 zoledronsyra används i kombination med talidomid.

Försiktighet ska iaktas när Zoledronic acid Sandoz 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). Risken för människa är okänd. Zoledronic acid Sandoz 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 bröstmjolk. Zoledronic acid Sandoz är kontraindicerat hos ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Potentiella oönskade effekter av zoledronsyra på fertilitet hos föräldra- och F1-generationen studerades hos råttor. Detta visade förstärkta farmakologiska effekter som ansågs vara relaterade till substansens hämning av kalciummetabolismen i skelett, vilket resulterade i periparturient hypokalcemi, som är en klasseffekt av bisfosfonater, dystoki och tidigt avslutande av studien. Dessa resultat förhindrade således att en definitiv effekt av zoledronsyra på fertilitet hos människa kunde fastställas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel och somnolens kan ha effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner, varför försiktighet bör iaktas när Zoledronic acid Sandoz används i samband med bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Inom tre dagar efter administrering av zoledronsyra har en akutfasreaktion ofta rapporterats, med symtom som bensmärta, feber, trötthet, artralgi, myalgi, stelhet och artrit med påföljande ledsvullnad. Dessa symtom är vanligen övergående inom några dagar (se beskrivning av vissa biverkningar).

Följande är de viktiga identifierade riskerna med zoledronsyra inom de godkända indikationerna: nedsatt njurfunktion, osteonekros i käken, akutfasreaktion, hypokalcemi, förmaksflimmer, anafylaxi, interstitiell lungsjukdom. Frekvenserna för var och en av dessa identifierade risker visas i tabell 2.

Lista med biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, uppräknade i tabell 2, har sammanställts från kliniska prövningar och rapporter efter marknadsföring, huvudsakligen vid kronisk behandling med 4 mg zoledronsyra.

Tabell 2

Biverkningarna är indelade i olika frekvenser med de mest vanliga först, enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	Anemi Trombocytopeni, leukopeni Pancytopeni
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga: Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner Angioneurotiska ödem
<i>Psykiska störningar</i>	Mindre vanliga: Sällsynta:	Oro, sömnstörningar Förvirring
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Mycket sällsynta:	Huvudvärk Yrsel, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, darrningar, somnolens Konvulsioner, hypestesi och tetani (sekundärt till hypokalcemi)
<i>Ögon</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:	Konjunktivit Dimsyn, sklerit och orbital inflammation Uveit Episklerit
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga: Sällsynta:	Hypertoni, hypotoni, förmaksflimmer, hypotoni ledande till synkope eller cirkulationskollaps Bradykardi, hjärtarytmi (sekundärt till hypokalcemi)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mindre vanliga: Sällsynta:	Dyspné, hosta, bronkkonstriktion Interstitiell lungsjukdom
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga: Mindre vanliga:	Illamående, kräkningar, minskad aptit Diarré, förstoppning, buksmärta, dyspepsi, stomatit, muntorrhet
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga:	Klåda, utslag (t.ex. erytematösa och fläckvisa utslag), ökad svettning
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Mycket sällsynta:	Värk i skelettet, muskelsmärta, ledvärk, generell smärta Muskelspasmer, osteonekros i käken Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) och i andra kroppsdelar inklusive lårben och höft.
<i>Njurar och urinvägar</i>	Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	Nedsatt njurfunktion Akut njursvikt, hematuri, proteinuri Förvärvat Fanconis Syndrom
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		

Vanliga:	Feber, influensaliknande syndrom (t.ex. trötthet, stelhet, sjukdomskänsla och rodnad)
Mindre vanliga:	Asteni, perifera ödem, reaktioner vid injektionsstället (t.ex. smärta, irritation, svullnad, skleros), bröstsmärtor, viktökning, anafylaktisk reaktion/chock, urtikaria
Sällsynta:	Artrit och ledsvullnad som ett symptom 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 satts i samband med rapporter angående minskad njurfunktion. I en poolad analys av säkerhetsdata från registreringsprövningar för zoledronsyra för förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser var frekvensen för nedsatt njurfunktion som misstänktes vara relaterad till zoledronsyra (biverkningar) som följer: multipelt myelom (3,2 %), prostatacancer (3,1 %), bröstcancer (4,3 %), lungtumörer och andra solida tumörer (3,2 %). Faktorer som kan öka risken för försämring av njurfunktionen inkluderar dehydrering, redan existerande nedsatt njurfunktion, upprepade behandlingscykler med zoledronsyra eller andra bisfosfonater, liksom samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel eller användning av kortare infusionstider än rekommenderat. Försämrade njurfunktion, progress till njursvikt samt dialys har rapporterats hos patienter efter initial dos eller engångsdos av 4 mg zoledronsyra (se avsnitt 4.4).

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, såsom zoledronsyra (se avsnitt 4.4). Många av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider och hade tecken på lokal infektion, t.ex. osteomyelit. Majoriteten av rapporterna hänför sig till cancerpatienter som har genomgått tandextraktioner eller andra tandkirurgiska ingrepp.

Förmaksflimmer

I en 3-årig, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie som utvärderade effekten och säkerheten av zoledronsyra (5 mg en gång årligen) jämfört med placebo vid behandling av post-menopausal osteoporos (PMO), var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som fick zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer rapporterat som allvarlig biverkan var 1,3 % (51 av 3 862) och 0,6 % (22 av 3 852) hos patienter som fick zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Obalansen som observerades i denna studie har inte observerats i andra studier med zoledronsyra, t.ex. de med zoledronsyra 4 mg var tredje till fjärde vecka hos cancerpatienter. Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer i denna enskilda studie är okänd.

Akutfasreaktion

Denna biverkan består av en samling av symptom som inkluderar feber, myalgi, huvudvärk, smärta i extremiteter, illamående, kräkningar, diarré, artralgi och artrit med påföljande ledsvullnad. Tillslagsstiden är ≤ 3 dagar efter infusion av Zoledronic acid Sandoz och reaktionen refereras också genom användning av termerna ”influensaliknande” symptom eller ”post-dos”-symptom.

Atypiska femurfrakturer

Efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats (sällsynt förekommande):
Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (klassbiverkning av bisfosfonater).

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 tetani (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 intoxikation med zoledronsyra är begränsad. Felaktig administrering 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 (t.ex. njursvikt) och onormala värden av serumelektrolyter (t.ex. kalcium, fosfor och magnesium) har observerats. I händelse av kliniskt betydelsefull hypokalcemi bör en intravenös infusion av kalciumglukonat ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar benvävnad och mineralisering, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08

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

Bisfosfonaternas selektiva effekt på benvävnad grundar sig på deras höga affinitet till mineraliserat ben, men den exakta molekylära mekanism 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 bildning, mineralisering eller mekaniska egenskaper.

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

- *In vivo*: Hämmning av den osteoklastiska benresorptionen, som ändrar benmärgens mikromiljö och gör att den mindre främjar 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 osteosklerotiska lesioner. Effektsresultaten summeras i tabell 3.

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

Tabell 3: Effektsresultat (patienter med prostatacancer som får hormonbehandling)

	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	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 totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämplig

Tabell 4: Effektergebnat (solida tumörer andra än prostata eller bröstcancer)

	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	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 tillämplig

I en tredje randomiserad, dubbelblind fas III-studie där zoledronsyra 4 mg eller 90 mg pamidronat administrerades var tredje till var fjärde vecka jämfördes patienter med multipelt myelom eller bröstcancer med minst en benvävnadslesion. Resultaten visade att zoledronsyra 4 mg hade en jämförbar effekt med pamidronat 90 mg vid prevention av SRE:er. 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 6.

Tabell 5: Effektergebnat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)

	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	Zoledronsyra 4 mg	Pamidronat 90 mg	Zoledronsyra 4 mg	Pamidronat 90 mg	Zoledronsyra 4 mg	Pamidronat 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

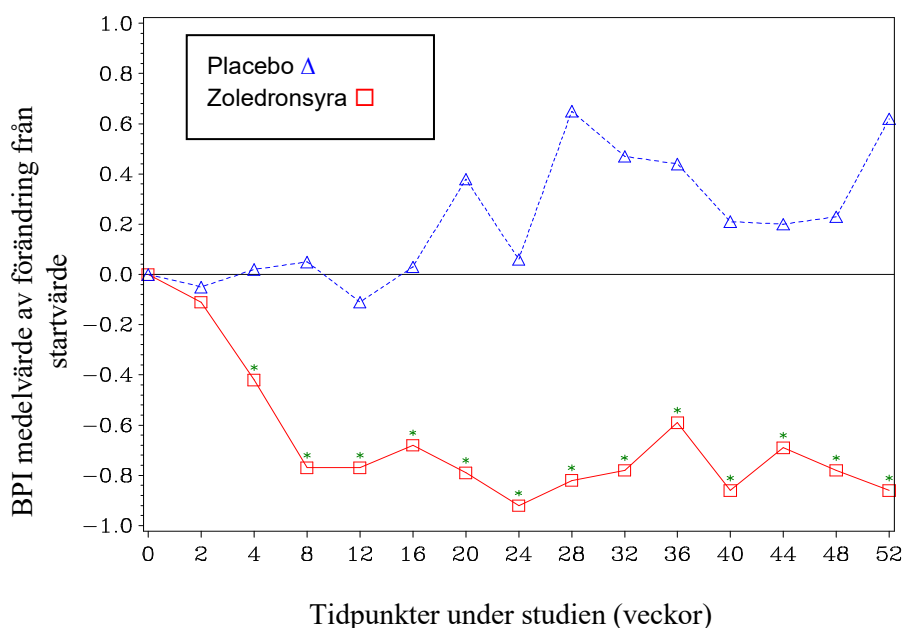
NA Ej tillämplig

Zoledronsyra 4 mg studerades också i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad 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 hyperkalemi 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 den zoledronsyrabehandlade gruppen och placebogruppen.

SRE-kvoten (händelser/person/år) var 0,628 för zoledronsyra och 1,096 för placebo. Andelen patienter med åtminstone en SRE (förutom hyperkalcemi) var 29,8 % i den zoledronsyrabehandlade gruppen jämfört med 49,6 % i placebogruppen (p=0,003). Mediantiden till början av första SRE nåddes inte i den zoledronsyrabehandlade gruppen vid slutet av studien och denna var signifikant förlängd jämfört med i placebogruppen (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 zoledronsyrabehandlade 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 i placebogruppen (figur 1). Smärtskattningen för zoledronsyra var konsekvent under startvärdet och smärtnedskningen åtföljdes av en tendens till lägre skattning avseende förbrukning av smärtstillande läkemedel.

Figur 1. Medelvärde av förändringar från startvärdet i BPI skalan. Statistiskt signifikanta skillnader är markerade (*p<0,05) för jämförelse mellan behandlingar (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 karakteriseras av en minskning av 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 ungefärliga intervallet 1,2–2,5 mg

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

Tabell 6: Andel med fullständigt behandlings svar, fördelade per dag, i de kombinerade TIH-studierna.

	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-värdena anges i förhållande till pamidronat.

Mediantiden normokalcemi var 4 dagar. Mediantiden fram till recidiv (förnyad ökning av albuminkorrigerat serumkalcium $\geq 2,9$ mmol/l) var 30 till 40 dagar för patienter som behandlats med zoledronsyra, mot 17 dagar för dem som behandlats med pamidronat 90 mg (p = 0,001 för 4 mg och p = 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 förnyad behandling med zoledronsyra 8 mg. Andelen patienter som svarade på den andra behandlingen uppgick till 52 %. Eftersom de patienter som erhöll förnyad behandling endast behandlades 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 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 till 17 års ålder.

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, randomiserad, öppen multicenterstudie med 74 respektive 76 patienter i varje behandlingsgrupp. Behandlingsperioden var 12 månader, vilken 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 (upp till en maximal engångsdos på 0,35 mg) var tredje månad och patienterna från 3 till 17 år erhöll 0,05 mg/kg zoledronsyra (upp till en maximal engångsdos på 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 år under den förlängda 12 månaders behandlingen 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 av behandling med avseende på BMD var jämförbar, men studiens design var inte tillräckligt robust för att med non-inferiority-analys påvisa effekt med zoledronsyra. Framförallt sågs inget tydligt bevis för effekt på 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 patienterna jämfört med 12 % och 5 % hos de pamidronatbehandlade patienterna med svår osteogenesis imperfecta, oavsett sjukdomstyp och orsakssamband. Totala incidensen av frakturer var dock jämförbara mellan de zoledronsyrabehandlade patienterna och de pamidronatbehandlade patienterna: 43 % (32/74) jämfört

med 41 % (31/76). Att tolka risken för fraktur försvåras av det faktum att frakturer är vanliga hos patienter med svår osteogenesis imperfecta, som en del av sjukdomsprocessen.

Typen av biverkningar som har observerats i denna population liknande de som tidigare setts hos vuxna med avancerade maligniteter, som involverar benvävnaden (se avsnitt 4.8). Biverkningarna är ordnade efter frekvens och presenteras i tabell 7. Följande klassifikation används: 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).

Tabell 7: Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta¹

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

¹ Biverkningar med en frekvens $< 5\%$ värderades 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 har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet innehållande 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- eller 15-minutersinfusioner av 2, 4, 8 eller 16 mg zoledronsyra till 64 patienter med benmetastaser genererade följande farmakokinetiska data, vilka konstaterades vara oberoende 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 dag 28.

Intravenöst administrerad zoledronsyra uppvisar en plasmakoncentrations/tidskurva med tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med α - och β -halveringstider på 0,24 respektive 1,87 timmar följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar. Det förekom ingen ackumulering av zoledronsyra i plasma efter flergångsdoser av zoledronsyra givet var tjugooåttonde dag. Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns 39 ± 16 % av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Totalt clearance är $5,04 \pm 2,5$ l/timme, oberoende av dosen och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronatkoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

Den interindividuella 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 humana P450-enzymmer *in vitro* och uppvisar ingen biotransformation. 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 ± 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 grav njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min).

I en *in vitro*-studie uppvisade zoledronsyra låg affinitet till de cellulära komponenterna i humant blod, med ett genomsnittligt förhållande blod-/plasmakoncentration av 0,59 inom ett koncentrationsspann av 30 ng/ml till 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindningsgraden är låg, den obundna fraktionen sträcker sig från 60% vid 2 ng/ml till 77% vid 2000 ng/ml zoledronsyra.

Särskilda populationer

Pediatriska patienter

Begränsade farmakokinetikdata hos barn med svår osteogenesis imperfecta indikerar att farmakokinetiken av zoledronsyra hos barn i åldern 3 till 17 år liknar den hos vuxna vid liknande mg/kg-dosnivåer. Ålder, kroppsvikt, kön och kreatininclearance verkar inte påverka den systemiska exponeringen av zoledronsyra.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuttoxicitet

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

Subkronisk och kronisk toxicitet

Zoledronsyra tolererades väl när det administrerades subkutant till råttor och intravenöst till hundar i doser på 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 var 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 spongiosa i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande 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 magtarmkanalen, levern, mjälten, lungorna och vid injektionsställena.

Reproduktionstoxicitet

Zoledronsyra var teratogent 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) 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 (E421)
Natriumcitrat (E331)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte komma i kontakt med någon lösning som innehåller kalcium. Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska: 3 år.

Efter första öppnandet: Ur mikrobiologisk synpunkt bör infusionslösningen användas omgående. Om användning inte sker omgående, är förvaringstider och förvaringsvillkoren innan administrering användarens ansvar och skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C – 8°C. Den kylda lösningen skall sedan återfå rumstemperatur innan administrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml infusionslösning i en genomskinlig, ofärgad flaska av plast (cykloolefin sampolymer) som försluts med en bromobutylgummiprop och belagd med fluorocarbon polymer och en aluminiumpolypropenkapsyl med en mörklila "flip-off"-komponent av polypropylen.

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, tillhandahålls i förpackningar som innehåller 1 flaska eller i multipelförpackningar som består av 3, 4 eller 10 förpackningar där varje förpackning innehåller 1 flaska. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ytterligare information om hantering av Zoledronic acid Sandoz, inklusive riktlinjer för beredning av reducerade doser vid användning av flaska med färdigspädd Zoledronic acid Sandoz, finns i avsnitt 4.2.

Aseptisk teknik måste följas under beredningen av infusionen. Endast för engångsbruk.

Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning ska användas.

Hälso- och sjukvårdspersonal tillråds att inte kassera oanvänd Zoledronic acid Sandoz via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29715

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.12.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.02.2021

