

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid STADA 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa, joka vastaa 4,26 mg tsoledronihappomonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos.

pH: 5,5–7,0

Osmolaalisuus: 0,27–0,33 Osmol/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Zoledronic acid Stada -valmistetta saa määrätä ja käyttää vain laskimoon annettavien bisfosfonaattien antoon perehtynyt terveydenhuollon ammattilainen. Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic acid Stada -valmisteella.

Annostus

Luustotapahtumien ehkäiseminen potilailla, joilla on pitkälle edennyt luustoon liittyvä syöpä

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Suosittelun annos luustotapahtumien ehkäisyyn potilaille, joilla on pitkälle edennyt luustoon liittyvä syöpä, on 4 mg tsoledronihappoa 3–4 viikon välein.

Potilaille annetaan myös päivittäin 500 mg kalsiumia ja 400 IU D-vitamiinia suun kautta.

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

Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito:

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastaville potilaille, joilla on myös vaikea munuaisten vajaatoiminta, Zoledronic acid Stada -hoitoa pitää harkita vasta hoidon riski-hyötyarvioinnin jälkeen. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 400 mikromol/l tai > 4,5 mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia, seerumin kreatiniinin ollessa < 400 mikromol/l tai < 4,5 mg/dl (ks. kohta 4.4).

Luustotapahtumien ehkäiseminen potilailla, joilla on pitkälle edennyt luustoon liittyvä syöpä:

Aloitettaessa Zoledronic acid Stada -hoitoa potilaille, joilla on multipple myelooma tai kiinteiden kasvainten aiheuttamia metastaattisia luuleesioita, on määritettävä seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CL_{cr}). CL_{cr} lasketaan seerumin kreatiniinista Cockcroft–Gaultin kaavalla. Zoledronic acid Stada -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan määritelmä on tässä potilasryhmässä $CL_{cr} < 30$ ml/min. Kliinisiin tsoledronihappotutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 mikromol/l tai > 3,0 mg/dl.

Potilaille, joilla on normaali munuaistoiminta ($CL_{cr} > 60$ ml/min), tsoledronihappo 4 mg/100 ml infuusioneste voidaan antaa suoraan ilman lisävalmisteluja. Potilaille, joilla on luuston etäpesäkkeitä ja ennen hoidon aloittamista lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienempiä Zoledronic acid Stada -annoksia. Lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan määritelmä on tässä potilasryhmässä CL_{cr} 30–60 ml/min (ks. myös kohta 4.4):

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittu tsoledronihappoannos*
> 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 AUC-tavoitearvolle 0,66 (mg•h/l) ($CL_{cr} = 75$ ml/min). Munuaisten vajaatoimintapotilaat saavuttavat oletettavasti saman AUC-arvon pienemmällä annoksella kuin potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on 75 ml/min.

Hoidon aloituksen jälkeen: seerumin kreatiniini on mitattava ennen jokaista Zoledronic acid Stada -annosta ja hoito on keskeytettävä, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Kliinisissä tutkimuksissa munuaistoiminnan heikkeneminen määriteltiin seuraavasti:

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

Kliinisissä tutkimuksissa tsoledronihappohoito aloitettiin uudestaan vain, jos kreatiniiniarvo korjaantui 10 %:n sisälle lähtöarvosta (ks. kohta 4.4). Zoledronic acid Stada -hoito on aloitettava uudestaan samalla annoksella, jota annettiin ennen hoidon keskeyttämistä.

Pediatriiset potilaat

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

Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic acid Stada 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos annetaan laskimoon yhtenä vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Potilaille, 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 tsoledronihappoannoksia (ks. kohta ”Annostus” yllä ja kohta 4.4).

Pienennettyjen annosten valmistus potilaille, joiden perustason $CL_{cr} \leq 60$ ml/min: ks. taulukko 1 alla. Ota pullosta ilmoitettu määrä tsoledronihappoliuosta ja laita tilalle vastaava määrä steriiliä natriumkloridi-injektionestettä 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä.

Taulukko 1. Zoledronic acid Stada 4 mg/100 ml infuusionesteen pienennettyjen annosten valmistus

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Poista seuraava määrä Zoledronic acid Stada -infuusionestettä (ml)	Korvaa seuraavalla määrällä steriiliä natriumkloridi-injektionestettä 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttista 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 Stada 4 mg/100 ml infuusionestettä ei saa sekoittaa muiden infuusionesteiden kanssa, ja se on annettava eri infuusioletkulla kerta-annosliuksena laskimoon.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Ennen Zoledronic acid Stada -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, on seurattava huolellisesti tsoledronihappohoidon aloittamisen jälkeen. Lyhytaikainen tukihoido voi olla tarpeen hypokalsemian, hypofosfatemian tai hypomagnesemian ilmetessä. Hoitamattomien hyperkalsemiapotilaiden munuaisten toiminta on yleensä jonkin verran heikentynyt, minkä vuoksi on harkittava munuaisten toiminnan huolellista seurantaa.

Zoledronic acid Stada sisältää samaa vaikuttavaa ainetta kuin tsoledronihappo 5 mg/100 ml. Zoledronic acid Stada -hoitoa käyttäville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti tsoledronihappo 5 mg/100 ml -valmistetta tai muita bisfosfonaatteja, koska näiden aineiden yhteisvaikutuksia ei tunneta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavat potilaat, joilla on todettu heikentynyt munuaisten toiminta, on tutkittava asianmukaisesti, ja on harkittava, onko Zoledronic acid Stada -valmisteella saavutettava mahdollinen hyöty suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva riski.

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

Tsoledronihapon käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa. Tekijöihin, jotka voivat lisätä munuaisten toimintakyvyn heikkenemisen mahdollisuutta, kuuluvat dehydraatio, todettu munuaisten vajaatoiminta, useat tsoledronihappo- tai muut bisfosfonaattikäyttökerrat sekä 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 pitkään tsoledronihappoa luustotapahtumien ehkäisemiseksi suositellulla annoksella, tosin harvemmin.

Potilaiden seerumin kreatiniinipitoisuudet täytyy tutkia ennen jokaista Zoledronic acid Stada -annosta. Aloitettaessa hoitoa potilaille, joilla on luumetastaaseja ja lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienempiä tsoledronihappoannoksia. Zoledronic acid Stada -valmistetta ei saa antaa, jos potilaan munuaisten toiminnan havaitaan heikentyvän hoidon aikana. Zoledronic acid Stada aloitetaan uudestaan vasta kun seerumin kreatiniiniarvo palautuu lähtöarvoon 10 %:n tarkkuudella. Zoledronic acid Stada -hoito aloitetaan uudestaan samalla annoksella kuin annettiin ennen hoidon keskeyttämistä.

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

Maksan vajaatoiminta

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

Osteonekroosi

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia (ONJ) on raportoitu melko harvoin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet tsoledronihappoa.

Hoidon aloittamista tai uutta hoitjaksoa on lääketieteellisiä hätätapauksia lukuun ottamatta lykättävä myöhemmäksi potilailla, joilla on suun pehmytkudoksessa avoimia vaurioita, jotka eivät ole parantuneet. Potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, suositellaan hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla ja yksilöllistä hyöty-haitta-arviota ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

- bisfosfonaatin tehokkuus (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 on kehoitettava tsoledronihappohoidon aikana huolehtimaan suuhygieniastaan hyvin, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti suun alueella esiintyvistä oireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai haavaumien parantumattomuudesta tai eritevuodosta. Hoidon aikana invasiiviset hammashoidot / hampaisiin liittyvät toimenpiteet on tehtävä vasta tarkan harkinnan jälkeen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa on vältettävä. Potilailla, joille kehittyi leuan osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tilaa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, joille on tehtävä hampaisiin liittyviä toimenpiteitä.

Hoitavan lääkärin ja leuan osteonekroosista asiantuntemusta omaavan hammaslääkärin tai hammaskirurgin on tehtävä läheistä yhteistyötä hoitosuunnitelman laatimisessa potilaille, joille kehittyi ONJ.

Tsoledronihappohoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava kunnes on tila korjaantunut ja samanaikaiset riskitekijät on minimoitu tilanteissa, joissa se on mahdollista.

Muiden anatomisten osien osteonekroosi

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

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

Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella vakavia ja ajoittaisia toimintakykyä rajoittavia luu-, nivel- ja/tai lihaskipuja on raportoitu tsoledronihappoa käyttävillä potilailla. Kyseisiä tapahtumia on kuitenkin raportoitu harvoin. Oireiden ilmaantumista edeltävä aika vaihteli yhdestä vuorokaudesta useaan kuukauteen hoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla oireet lievenivät hoidon lopettamisen jälkeen. Osalla potilaista oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen tsoledronihapolla tai toisella bisfosfonaatilla.

Epättyypilliset reisiluun murtumat

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

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

Hypokalsemia

Hypokalsemiaa on raportoitu tsoledronihappoa saaneilla potilailla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia haittavaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohotukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksien seurauksena. Sairaalahoidon vaatimista vaikea-asteisista hypokalsemiatapauksista on raportoitu. Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla potilaan henkeä uhkaava (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava kun tsoledronihappoa annetaan yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalsemiaa, koska näillä valmisteilla saattaa olla synergistinen vaikutus, joka aikaansaa vakavan hypokalsemian (ks. kohta 4.5). Seerumin kalsium tulee mitata ja hypokalsemia korjata ennen tsoledronihappohoidon aloittamista. Potilaille tulee antaa riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per infusio 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, antibioottien ja analgeettien kanssa ilman ilmeisiä kliinisiä yhteisvaikutuksia. Tsoledronihappo ei sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin eikä estä ihmisen P450-entsyymejä *in vitro* (ks. kohta 5.2), mutta muodollisia kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Varovaisuutta on noudatettava, 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. Myös hypomagnesemian kehittymisen mahdollisuus on otettava huomioon hoidon aikana.

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

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä tsoledronihappoa samanaikaisesti antiangiogeenisten lääkevalmisteiden kanssa, sillä leuan osteonekroosin 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. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Tsoledronihappoa ei pidä käyttää raskauden aikana. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tsoledronihappo ihmisen rintamaitoon. Tsoledronihappo on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollisia haittavaikutuksia vanhempien ja F1-sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tämä johti liioiteltuun farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsotaan liittyvän valmisteen aiheuttamaan luuston kalsiumaineenvaihdunnan estoon, joka johtaa tiineen rotan hypokalsemiaan, joka on bisfosfonaattien luokkavaikutus, sekä dystokiaan että ennen aikaiseen tutkimuksen lopetukseen. Siten näiden tulosten perusteella ei voida määrittää tsoledronihapon todellista vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus ja uneliaisuus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Siksi tsoledronihappoa käytettäessä on noudatettava varovaisuutta ajamisessa ja koneiden käytössä.

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 sekä artriitti ja sen seurauksena nivelturvotus. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman päivän kuluessa (katso valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

Tärkeitä tunnistettuja riskejä, jotka liittyvät tsoledronihapon käyttöön hyväksytyissä käyttöaiheissa, ovat: munuaisten vajaatoiminta, leuan osteonekroosi, akuutin vaiheen reaktio, hypokalsemia, eteisvärinä, anafylaksi, 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 pitkäaikaista hoitoa 4 mg:lla tsoledronihappoa:

Taulukko 2

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

Veri ja imukudos	
Yleinen	Anemia
Melko harvinainen	Trombosytopenia, leukopenia
Harvinainen	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Yliherkkyysoireyksi
Harvinainen	Angioneuroottinen edeema
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen	Ahdistuneisuus, unihäiriöt
Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	
Yleinen	Päänsärky
Melko harvinainen	Heitehuimaus, tuntoharha, makuhäiriö, heikentynyt tunto, lisääntynyt tuntoherkkyys, vapina, uneliaisuus
Hyvin harvinainen	Kouristuskohtaus, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania (hypokalsemian seurauksena)
Silmät	
Yleinen	Sidekalvotulehdus
Melko harvinainen	Näön sumentuminen, silmän kovakalvon tulehdus ja orbitaalinen tulehdus
Harvinainen	Suonikalvoston tulehdus
Hyvin harvinainen	Episkleriitti
Sydän	
Melko harvinainen	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, eteisvärinä, pyörtymiseen tai verenkierron romahtamiseen johtava matala verenpaine
Harvinainen	Sydämen harvallyöntisyys, sydämen rytmihäiriö (hypokalsemian seurauksena)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	Hengenahdistus, yskä, bronkokonstriktio
Harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, heikentynyt ruokahalu
Melko harvinainen	Ripuli, ummetus, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, suutulehdus, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen	Kutina, ihottuma (mukaan lukien punoittava ihottuma ja täpläinen (makulaarinen) ihottuma), lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
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)
Munuaiset ja virtsatie	
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
Melko harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria, proteinuria
Harvinainen	Hankinnainen Fanconin oireyhtymä
Tuntematon	Tubulointerstitiaalinen nefriitti

<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen	Kuume, flunssankaltaiset oireet (kuten väsymys, vilunväreet, huonovointisuus ja punoitus)
Melko harvinainen	Voimattomuus, raajojen 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 toimintahäiriöitä. Yhteen kootussa turvallisuustietojen analyysissä tsoledronihapon rekisteröintiin liittyvistä kliinisistä tutkimuksista, jotka koskivat luustotapahtumien ehkäisemistä potilailla, joilla on pitkälle edennyt luustoon liittyvä syöpä, todettiin seuraavat esiintymistiheydet munuaisten vajaatoimintahaittatapahtumille, joiden epäiltiin liittyvän tsoledronihappoon (haittavaikutukset): multippeli myelooma (3,2 %), eturauhassyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkokasvaimet ja muut kiinteät tuumorit (3,2 %). Tekijöihin, jotka voivat lisätä munuaisten toimintakyvyn heikkenemisen mahdollisuutta, kuuluvat dehydraatio, todettu munuaisten vajaatoiminta, useat tsoledronihappo- tai muut bisfosfonaattikäyttökerrat sekä muiden munuaistoksisten lääkkeiden käyttö tai tällä hetkellä suositeltua 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 kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa verrattiin tsoledronihapon (5 mg kerran vuodessa) tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa (PMO), eteisvärinän kokonaisilmaantuvuus oli 5 mg tsoledronihappoa saaneilla potilailla 2,5 % (96 / 3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75 / 3 852). Vakavina haittatapahtumina eteisvärinää ilmeni 1,3 %:lle tsoledronihappoa saaneista potilaista (51 / 3 862) ja 0,6 %:lle lumelääkettä saaneista potilaista (22 / 3 852). Tässä tutkimuksessa havaittua epätasapainoa ei ole havaittu muissa tsoledronihappotutkimuksissa, mukaan lukien tsoledronihapolla tehdyt tutkimukset, joissa syöpäpotilaat saivat 4 mg tsoledronihappoa joka 3.–4. viikko. Tässä yhdessä kliinisessä tutkimuksessa esille tullutta eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen mekanismia ei tunneta.

Akuutin vaiheen reaktio

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

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia (esiintyvyyt harvinainen): epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysiaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus).

Hypokalsemiaan liittyvät haittavaikutukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 on vähän kliinistä kokemusta. Enintään 48 mg:n tsoledronihappoannostien antamisesta vahingossa on ilmoitettu. Potilaita, jotka ovat saaneet suositusta suuremman annoksen (ks. kohta 4.2), tulee seurata huolellisesti, koska heillä on havaittu munuaisten toiminnan heikentymistä (munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) ja seerumin elektrolyyttien (mukaan lukien kalsium, fosfori ja magnesium) poikkeamia. Hypokalsemiatapauksissa on annettava kalsiumglukonaatti-infusioita kliinisen tarpeen mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luun rakenteeseen ja mineralisaatioon vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA08

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

Bisfosfonaattien selektiivinen vaikutus luuhun perustuu niiden voimakkaaseen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun. Tarkkaa osteoklastien toiminnan estävää mekanismia molekyylitasolla ei kuitenkaan vielä tunneta. Pitkäaikaisten eläintutkimusten mukaan tsoledronihappo estää luun resorptiota vaikuttamatta haitallisesti luun muodostukseen, mineralisaatioon tai mekaanisiin ominaisuuksiin.

Sen lisäksi, että tsoledronihappo on tehokas luun resorptio estäjä, sillä on myös useita kasvainten kasvua estäviä ominaisuuksia, jotka saattavat myötävaikuttaa sen kokonaistehoon metastaatista luusairaudesta hoidossa. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu seuraavat ominaisuudet:

- *in vivo*: luun osteoklastisen resorptio esto, mikä muuttaa luuytimen mikroympäristöä tehden sen epäsuotuisammaksi kasvainsolujen kasvulle; verisuonten kasvun estäminen ja kivun esto
- *in vitro*: osteoblastien lisääntymisen esto, suora kasvainsoluihin kohdistuva sytostaattinen ja proapoptoottinen toiminta, synergistinen sytostaattinen vaikutus muiden syöpälääkkeiden kanssa, adheesion ja invaasion esto

Luustotapahtumien ehkäisemistä koskevien kliinisten tutkimusten tulokset potilailla, joilla on luustoon liittyvä 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 merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joille 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. Tsoledronihappoa 4 mg saaneet potilaat raportoivat vähemmän kivun lisääntymistä kuin potilaat, jotka saivat lumelääkettä. Erot olivat merkitseviä kuukausina 3, 9, 21 ja 24. Tsoledronihappoa (4 mg) saaneiden potilaiden ryhmässä havaittiin vähemmän patologisia murtumia. Hoidon vaikutukset olivat heikompia potilailla, joilla oli blastisia leesioita. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 3.

Toisessa tutkimuksessa, johon osallistui potilaita, joilla oli jokin muu kiinteä kasvain kuin rinta- tai eturauhassyöpä, tsoledronihappo 4 mg vähensi merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joilla oli luustoon liittyviä tapahtumia, 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 saaneet eturauhassyöpöpotilaat)

	<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
Niiden potilaiden osuus, joille ilmeni SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-arvo	0,028		0,052		0,119	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	488	321	NR	NR	NR	640
p-arvo	0,009		0,020		0,055	
Luustosairastuvuus	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-arvo	0,005		0,023		0,060	
Useiden tapahtumien riskin pieneneminen ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,002		NA		NA	

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

Taulukko 4: Tehokkuustulokset (muut kiinteät kasvaimet kuin rinta- tai eturauhassyöpä)

	SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	Tsoledroni-happo 4 mg	Lumelääke	Tsoledroni-happo 4 mg	Lumelääke	Tsoledroni-happo 4 mg	Lumelääke
n	257	250	257	250	257	250
Niiden potilaiden osuus, joille ilmeni SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-arvo	0,039		0,064		0,173	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	236	155	NR	NR	424	307
p-arvo	0,009		0,020		0,079	
Luustosairastuvuus	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-arvo	0,012		0,066		0,099	
Useiden tapahtumien riskin pieneneminen ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,003		NA		NA	

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

Kolmannessa vaiheen 3 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin tsoledronihappo 4 mg:aa pamidronaatti 90 mg:aan annosteltuina joka 3.–4. viikko. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli multippeli 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 pientymisen potilailla, joita hoidettiin tsoledronihappo 4 mg:lla, verrattuna pamidronaattihoitoa saaneisiin potilaisiin. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Tehokkuustulokset (potilaat, joilla on rintasyöpä tai multipeli myelooma)

	SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	Tsoledroni -happo 4 mg	Pamidronaatti 90 mg	Tsoledroni -happo 4 mg	Pamidronaatti 90 mg	Tsoledroni -happo 4 mg	Pamidronaatti 90 mg
n	561	555	561	555	561	555
Niiden potilaiden osuus, joille ilmeni SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-arvo	0,198		0,653		0,037	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	376	356	NR	714	NR	NR
p-arvo	0,151		0,672		0,026	
Luustosairastuvuus	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-arvo	0,084		0,614		0,015	
Useiden tapahtumien riskin pieneneminen ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,030		NA		NA	

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

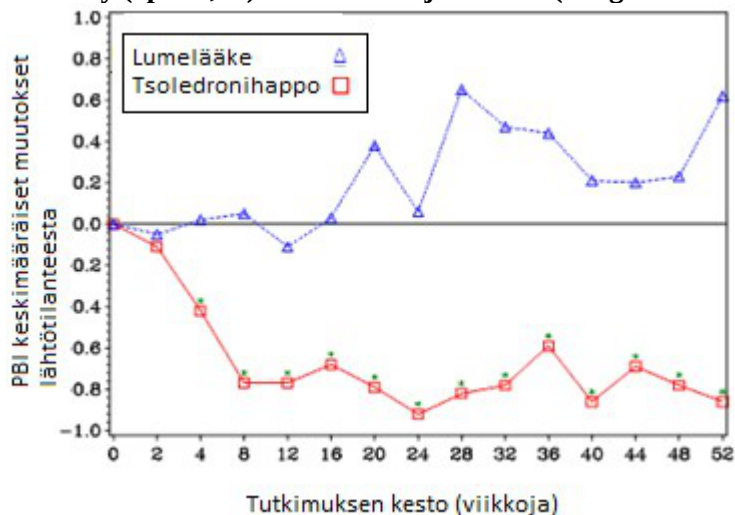
NA Ei käytettävissä

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) esiintyvyyssuhteeseen, joka laskettiin jakamalla luustotapahtumien kokonaismäärä (hyperkalsemiaa lukuun ottamatta, aiempien luunmurtumien suhteen korjattuna) koko riskijaksolla. 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/henkilövuosi). Tsoledronihappoa 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-analysissä tsoledronihappo 4 mg pienensi luustotapahtumien riskiä 41 %:lla (riskisuhde = 0,59; p = 0,019) lumehoitoon verrattuna.

Tsoledronihappoa saaneessa ryhmässä todettiin lumelääkkeeseen verrattuna kivun (Brief Pain Inventory (BPI) -asteikolla arvioituna) tilastollisesti merkitsevä väheneminen neljän viikon kuluttua ja tutkimuksen jokaisena mittausajankohtana sen jälkeen (kuva 1). Kipu tsoledronihapporyhmässä oli johdonmukaisesti perustason alapuolella ja kivun lievittymisen myötä kivun arvioinnissa annetut pistemäärät pienenevät.

Kuva 1. Keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta BPI-asteikolla. Tilastollisesti merkitsevät erot on merkitty (*p < 0,05) vertailuhoitojen välille (4 mg tsoledronihappoa verrattuna lumelääkkeeseen).



Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoitoa koskevien kliinisten tutkimusten tulokset

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevat kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että tsoledronihapon vaikutukselle ovat ominaisia seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen ja kalsiumin erittyminen virtsaan. Vaiheen 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 sairastaville potilaille tehtyjen kahden keskeisen monikeskustutkimuksen tulokset yhdistettiin etukäteen suunnitellussa analyysissä. Korjattu seerumin kalsiumpitoisuus normalisoitui nopeammin päivänä 4 annoksella 8 mg tsoledronihappoa ja päivänä 7 annoksilla 4 mg ja 8 mg tsoledronihappoa. Todettiin seuraavat vasteprosentit:

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 2,9 mmol/l) oli 30–40 päivää tsoledronihappoa 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 uusiutui tai jotka eivät reagoineet ensimmäiseen hoitoon (tsoledronihappo 4 mg, 8 mg tai pamidronaatti 90 mg). Näiden potilaiden vasteprosentti oli noin 52. Koska potilaita hoidettiin uudelleen vain 8 mg:n annoksella, tietoja 4 mg:n tsoledronihappoannokseen vertaamiseksi ei ole.

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

Pediatriset potilaat

Kliinisten tutkimusten tulokset vaikeaa synnynnäistä luutumisvajausta (osteogenesis imperfecta) sairastavilla 1–17-vuotiailla lapsipotilailla

Laskimoon annettavan tsoledronihapon vaikutuksia vaikeaa synnynnäistä luutumisvajausta (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 kuukauden välein ja 3–17-vuotiaat potilaat taas 0,05 mg/kg tsoledronihappoa (maksimikerta-annos 0,83 mg) 3 kuukauden välein. Jatkotutkimus tehtiin, jotta voitiin arvioida kerran tai kahdesti vuodessa annosteltavan tsoledronihapon yleistä pitkäaikaisturvallisuutta ja sen pitkäaikaisturvallisuutta munuaisten kannalta 12 kuukauden pituisessa jatkotutkimuksessa lapsilla, jotka olivat suorittaneet vuoden kestäneen tsoledronihappo- tai pamidronaattihoiton loppuun varsinaisen tutkimuksen puitteissa.

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli lannerangan luun mineraalitiheyden (BMD) prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden 12 kuukauden hoidon jälkeen. Arvioidut hoidon vaikutukset luun mineraalitiheyteen olivat samankaltaisia, mutta tutkimusasetelma ei ollut riittävän häiriövapaa tsoledronihapon vähintään samanveroisen tehon vahvistamiseksi. Erityisesti ei ollut selkeää näyttöä tehosta murtumien esiintyvyyteen tai kipuun. Vaikeaa synnynnäistä luutumisvajausta sairastavista potilaista alaraajojen pitkien luiden murtumahaittavaikutuksia ilmoitettiin noin 24 %:lla (reisiluu) ja 14 %:lla (sääriluu) tsoledronihappoa saaneista potilaista ja 12 %:lla (reisiluu) ja 5 %:lla (sääriluu) pamidronaattihoitoa saaneista potilaista taudin tyypistä ja murtumien syystä riippumatta. Murtumien kokonaisilmaantuvuus oli kuitenkin verrattavissa potilailla, jotka saivat tsoledronihappoa (43 %, 32/74) ja pamidronaattia (41 %, 31/76). Murtumariskin tulkintaa vaikeuttaa se, että vaikeaa synnynnäistä luutumisvajausta sairastavilla esiintyy yleisesti murtumia itse tautiprosessin vuoksi.

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

Taulukko 7: Vaikeaa synnynnäistä luutumisvajausta sairastavilla lapsilla havaitut haittavaikutukset¹

Hermosto	
Yleinen	Päänsärky
Sydän	
Yleinen	Takykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Nenänierutulehdus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Oksentelu, pahoinvointi
Yleinen	Vatsakipu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Raajojen kipu, nivelkipu, luusto- ja lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume, väsymys
Yleinen	Akuutin vaiheen reaktiot, kipu
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Hypokalsemia
Yleinen	Hypofosfatemia

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihapon käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa sekä kasvaimen aiheuttamassa hyperkalsemiassa että luustotapahtumien ehkäisemisessä potilailla, joilla on pitkälle edennyt luustoon liittyvä 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 pidempi jakso, jolloin pitoisuus on hyvin pieni, alle 0,1 % korkeimmasta arvosta, ennen seuraavaa tsoledronihappoinfuusiota 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 eliminaatiovaihe 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. Ensimmäisten 24 tunnin aikana 39 ± 16 % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. Luukudoksesta se vapautuu hyvin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Elimistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta $5,04 \pm 2,5$ l/h, eikä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 % infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut plasman AUC-arvoihin.

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

Tsoledronihapon farmakokinetiikasta ei ole tietoa hyperkalsemiaa eikä maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta. Tsoledronihappo ei estä ihmisen P450-entsyymejä *in vitro*, eikä se muunnu elimistössä. Eläinkokeissa < 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 30–5 000 ng/ml). Plasman proteiineihin sitoutuminen on vähäistä sitoutumattoman tsoledronihappo-osuuden vaihdella 60 %:sta 77 %:iin tsoledronihappopitoisuuksilla 2 ng/ml ja 2 000 ng/ml.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

Munuaisvaikutuksia koskevat turvallisuusmarginaalit olivat kapeat pitkäaikaisissa toistuvaa parenteraalista annostusta käyttäen tehdyissä eläintutkimuksissa, mutta kumulatiivinen haittavaikutukseton taso (NOAEL) kerta-antoa (1,6 mg/kg) ja toistuvaa antoa (0,06–0,6 mg/kg/vrk) käyttäen enimmillään kuukauden kestäneissä tutkimuksissa ei viitannut munuaisvaikutuksiin, kun käytettiin annoksia, jotka olivat vähintään ihmiselle 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 sekoittaa kalsiumia sisältävien liuosten kanssa eikä sitä saa sekoittaa tai antaa laskimoon muiden lääkevalmisteiden kanssa samalla infuusiolinjalla.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullon: 2 vuotta.

Avaamaton pussi: 3 vuotta.

Avaamisen jälkeen:

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa ja 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä infuusioneste on käytettävä heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa. Jääkaappikylmän liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpötilaan ennen antoa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkevalmisteen säilytysolosuhteet avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

100 ml infuusionestettä on pakattu:

- kirkkaaseen tyyppin I lasiseen injektiopulloon, jonka sisäpuoli on päällystetty piidioksidilla tai
- kirkkaaseen tyyppin I borosilikaattilasiseen injektiopulloon tai
- muoviseen injektiopulloon, joka on valmistettu kirkkaasta, värittömästä syklo-olefiinikopolymeeristä (COC), ja suljettu tyyppin I bromibutylikumitulpalla ja alumiini-polypropeenirepäisykannella tai polypropeeni (PP) -pusseihin, joissa on polypropeenikorkit.

Zoledronic acid Stada 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos toimitetaan pakkauksissa, jotka sisältävät:

1 injektiopullo

4 injektiopulloa

1 pussi

4 pussia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lisätietoja tsoledronihapon käsittelystä, mukaan lukien ohjeet pienennettyjen tsoledronihappoannosten valmistamisesta käyttövalmiin injektiopullon avulla, on kerrottu kohdassa 4.2.

Infuusio täytyy valmistaa aseptisen menetelmin. Vain kertakäyttöön.

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

Terveystieteiden ammattilaiset eivät saa hävittää käyttämätöntä tsoledronihappoa tavalliseen viemäriin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.10.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.6.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.1.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic acid STADA 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,26 mg zoledronsyramonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

pH: 5,5 – 7,0

Osmolaritet: 0,27 – 0,33 Osmol/kg

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 Stada får endast förskrivas och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av intravenös administrering av bisfosfonater. Bipacksedeln och påminnelsekortet skall lämnas till patienter som behandlas med Zoledronic acid Stada.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser

Vuxna samt äldre personer

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

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

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

Behandling av TIH

Vuxna samt äldre personer

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:

Zoledronic acid Stada behandling av patienter med TIH, vilka har gravt nedsatt njurfunktion skall övervägas endast efter värdering av riskerna och fördelarna med behandlingen. I de kliniska studierna har patienter med serumkreatinin >400 µmol/l eller >4,5 mg/dl exkluderats. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med tumörinducerad hypercalcemi (TIH) med serumkreatinin <400 µmol/l eller <4,5 mg/dl (se avsnitt 4.4).

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser:

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

Hos patienter med normal njurfunktion (definierat som CLcr >60 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 Stada (se också avsnitt 4.4).

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

* Doserna har kalkylerats under förutsättning att det önskade målet för AUC är 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). 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 Stada administreras och uppehåll skall 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 mg/dl eller <124 µmol/l), en ökning med 0,5 mg/dl eller 44 µmol/l;
- För patienter med abnormt värde vid start (>1,4 mg/dl eller >124 µmol/l), en ökning med 1,0 mg/dl eller 88 µmol/l.

I de kliniska studierna upptogs behandlingen med zoledronsyra när kreatininnivåerna hade återgått till inom 10 % av utgångsvärdet (se avsnitt 4.4). Zoledronic acid Stada behandlingen skall återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Intravenös användning.

Zoledronic acid Stada 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning skall ges som engångsdos under åtminstone 15 minuter.

Hos patienter med normal njurfunktion, definierat som CLcr >60 ml/min skall zoledronsyra 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning inte spädas ytterligare.

Hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen, rekommenderas reducerade zoledronsyra doser (se avsnitt ”Dosering” ovan och avsnitt 4.4).

För att bereda reducerade doser till patienter med CLCr \leq 60 ml/min vid start, se tabell 1 nedan. Avlägsna angiven volym av zoledronsyra 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 Stada 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Avlägsna följande mängd av Zoledronic acid Stada 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 Stada 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning får inte blandas med andra infusionslösningar utan skall administreras som en engångs intravenös infusion i en separat infusions slang.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Patienter måste undersökas innan Zoledronic acid Stada administreras för att säkerställa att de är tillräckligt hydrerade.

Övervätskning skall undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Hyperkalcemirelaterade metaboliska standardparametrar, som t.ex. serumnivåerna av kalcium, fosfat och magnesium måste noga följas efter att behandling med zoledronsyra inletts.

Om hypokalcemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi uppkommer, kan korttidsbehandling behöva insättas. Patienter med obehandlad hyperkalcemi har i allmänhet viss grad av nedsatt njurfunktion, därför bör noggrann kontroll av njurfunktionen övervägas.

Zoledronic acid Stada innehåller samma aktiva substans som finns i zoledronsyra 5 mg/100 ml. Patienter som behandlas med Zoledronic acid Stada bör inte behandlas samtidigt med zoledronsyra 5 mg/100 ml, eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel är okända.

Njurinsufficiens

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

I beslutet att behandla patienter med benvävnadsmetastaser för att förebygga skelettrelaterade händelser skall 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, likaså användningen av andra nefrotoxiska läkemedel. Även om risken minskar då zoledronsyra administreras i dosen 4 mg under 15 minuter, kan ändå försämring av njurfunktionen inträffa. Försämrade 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 administration 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 Stada. 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 försämrade njurfunktion under behandlingen, skall uppehåll göras i Zoledronic acid Stada behandlingen. Behandlingen med Zoledronic acid Stada skall endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet. Zoledronic acid Stada behandlingen skall 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 ≥ 400 $\mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5$ mg/dl för patienter med TIH respektive ≥ 265 $\mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0$ 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 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

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats som mindre vanligt förekommande i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion hos patienter som får zoledronsyra.

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner 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 samtidig 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 uppmanas 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 zoledronsyra. Under behandlingen 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 tillståndet exacerberas. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga data tillgängliga som ger indikation om avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör inrättas i nära samarbete mellan behandlande läkare och en tandläkare/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 zoledronsyra.

Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som har behandlats med zoledronsyra har det under försäljningsperioden rapporterats om svåra skelett-och ledsmärtor och/eller muskelsmärta, vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning. Emellertid har sådana rapporter varit sällan förekommande. Tiden till symptomets uppträdande varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. De flesta patienter erhöll lindring av symptomen efter att behandlingen avbrutits. En undergrupp fick återfall av symtomen då 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 femurskäftet. 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 symptom 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 administreras tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka hypokalcemi då de kan ha en synergisk effekt vilket kan leda till allvarlig hypokalcemi (se avsnitt 4.5). Serumkalций skall kontrolleras och hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med zoledronsyra inleds. Patienter skall erhålla adekvant tillägg av kalcium och vitamin D.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per infusion, dvs. 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-enzymmer *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 serumkalций under längre perioder än nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Försiktighet skall 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 iakttas när zoledronsyra 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. Zoledronsyra skall inte användas under graviditet. Kvinnor i fertil ålder bör avrådas från att bli gravida.

Amning

Det är inte känt om zoledronsyra passerar över i bröstmjölks. Zoledronsyra är kontraindicerat hos ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Potentiella oönskade effekter av zoledronsyra på fertilitet av 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, dystoci 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 iakttas när zoledronsyra 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 inkluderande 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, med följande system: 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).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga:	Anemi
Mindre vanliga:	Trombocytopeni, leukopeni
Sällsynta:	Pancytopeni
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	Överkänslighetsreaktioner
Sällsynta:	Angioneurotiska ödem
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	Oro, sömnstörningar
Sällsynta:	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, darrningar, somnolens
Mycket sällsynta:	Konvulsioner, hypostesi och tetani (sekundärt till hypokalcemi)
Ögon	
Vanliga:	Konjunktivit
Mindre vanliga:	Dimsyn, sklerit och orbital inflammation
Sällsynta:	Uveit
Mycket sällsynta:	Episklerit
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Hypertoni, hypotension, förmaksflimmer, hypotension ledande till synkope eller cirkulationskollaps
Sällsynta:	Bradykardi, hjärtarytmi (sekundärt till hypokalcemi)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Dyspné, hosta, bronkkonstriktion
Sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående, kräkningar, minskad aptit
Mindre vanliga:	Diarré, förstoppning, buksmärta, dyspepsi, stomatit, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Klåda, utslag (inklusive erytematösa och fläckvisa utslag), ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Värk i skelettet, muskelvärk, ledvärk, generell smärta
Mindre vanliga:	Muskelspasmer, osteonekros i käken
Mycket sällsynta:	Osteonekros i den yttre hörselgangen (bisfosfonat klassbiverkning) och andra kroppsdelar inklusive lårben och höft
Njurar- och urinvägar	
Vanliga:	Njursvikt
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, hematuri, proteinuri
Sällsynta:	Förvärvat Fanconis syndrom
Ingen känd frekvens:	Tubulointerstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga:	Feber, influensaliknande syndrom (inklusive trötthet, stelhet, sjukdomskänsla och rodnad)
Mindre vanliga:	Asteni, perifera ödem, reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, irritation, svullnad, skleros), bröstsmärtor, viktökning, anafylaktisk reaktion/chock, urtikaria
Sällsynta:	Artrit och ledsvullnad som ett symtom på akutfasreaktion
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Hypofosfatemi
Vanliga:	Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi
Mindre vanliga:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivning av vissa biverkningar

Nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra har associerats med rapporter om nedsatt njurfunktion. I en poolad analys av säkerhetsdata från registreringsstudierna på förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser, var frekvensen av njurrelaterade oönskade händelser med misstänkt orsakssamband (biverkningar) för zoledronsyra enligt följande: multipelt myelom (3,2 %), prostatacancer (3,1 %), bröstcancer (4,3 %), lung- och andra solida tumörer (3,2 %). Faktorer som kan öka risken för försämring av 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. Försämrad njurfunktion, progress mot 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). Flera av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider och hade tecken på lokal infektion inkluderande osteomyelit. Majoriteten av rapporterna hänför sig till cancerpatienter som har genomgått tandextraktioner eller andra tandkirurgiska ingrepp.

Förmaksflimmer

I en 3 år, randomiserad, dubbel-blind, kontrollerad studie som utvärderade effekten och säkerheten av zoledronsyra 5 mg en gång årligen jämfört med placebo vid behandling av postmenopausal osteoporos (PMO), var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som fick zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer rapporterats 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, inklusive de med zoledronsyra 4 mg var 3:e till 4:e vecka hos onkologipatienter. Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer i denna enskilda studie är okänd.

Akutfasreaktion

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

Atypiska femurfrakturer

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

Hypokalcemirelaterade biverkningar

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

4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet av akut intoxikation med zoledronsyra saknas. 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 (inklusive njursvikt) och onormala värden av serumelektrolyter (inklusive 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: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, 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 bensjukdom. Följande egenskaper har visats i prekliniska studier:

- *In vivo*: Hämning av den osteoklastiska benresorptionen, som ändrar benmärgens mikromiljö och gör att den mindre främjar tillväxt av tumörceller, antiangiogen aktivitet och antismärtaktivitet.
- *In vitro*: Hämning 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, placebo-kontrollerade 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. Effekteresultatet 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. Effekteresultatet summeras i tabell 4.

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

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)	Frakturer*	Strålbehandling av benvävnad
--	--	------------	------------------------------

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

* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

** Redovisar alla skelettrelaterade händelser, det 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)

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

* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

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

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämplig

I en tredje randomiserad, dubbelblind fas III-studie där zoledronsyra 4 mg eller 90 mg pamidronat administrerades var 3:e till 4:e vecka jämfördes patienter med multipelt myelom eller bröstcancer med minst en benvävnadslesion. Resultaten visade att zoledronsyra 4 mg hade en jämförbar effekt med pamidronat 90 mg vid prevention av SREs. Analys av multipla händelser avslöjade en signifikant riskreduktion på 16 % hos patienter som behandlades med zoledronsyra 4 mg jämfört med patienter som erhöLL pamidronat. Effektergebnat summeras i tabell 5.

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

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

* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

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

NR Ej uppnådd

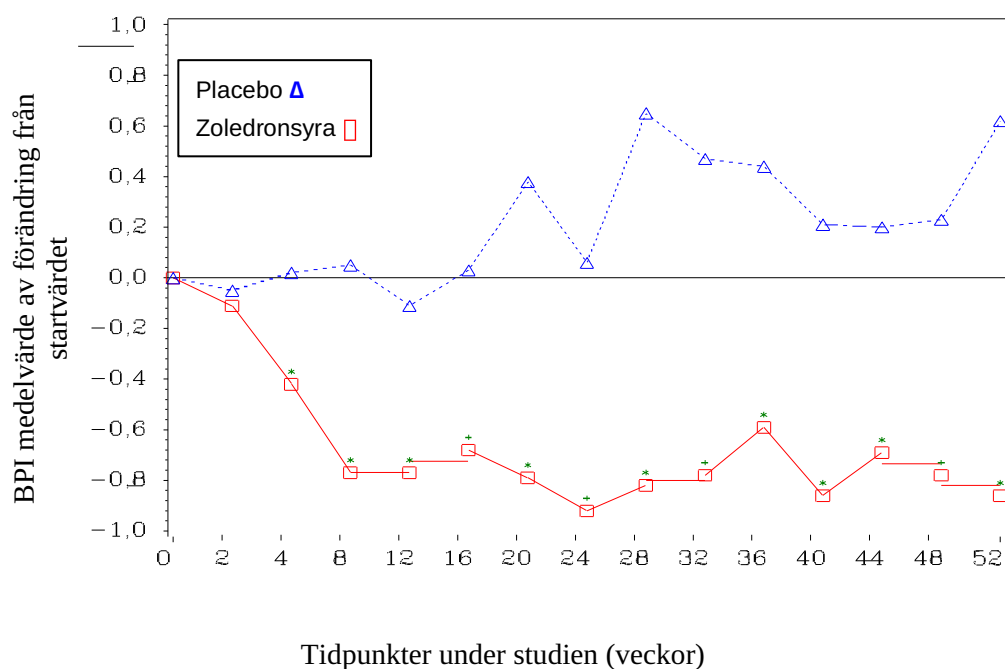
NA Ej tillämplig

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

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

I den zoledronsyra-behandlade gruppen sågs en statistiskt signifikant förbättring i skattningen av smärta (enligt skalan Brief Pain Inventory, BPI) efter 4 veckor och vid varje efterföljande tidpunkt under studien, jämfört med i placebo-gruppen (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 (4 mg zoledronsyra vs. placebo)



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 4 mg zoledronsyra 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 på dag 4 för 8 mg zoledronsyra och på dag 7 för både 4 mg och 8 mg zoledronsyra. Följande frekvenser av behandlingsvar observerades:

Tabell 6: Andel med fullständigt behandlingsvar, 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 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-värden: 0,001 för 4 mg och 0,007 för 8 mg zoledronsyra). Det förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de båda doseringarna av zoledronsyra.

69 patienter, som efter kliniska studier fick återfall eller var behandlingsresistenta mot startbehandlingen (zoledronsyra 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg) erhöll 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 års ålder till 17 år.

Effekten av intravenös zoledronsyra vid behandling av pediatrika patienter (ålder från 1 till 17 år) med svår osteogenesis imperfecta (typ I; III och IV) jämfördes med intravenöst pamidronat i en internationell, multicenter, randomiserad, öppen studie med 74 respektive 76 patienter i varje behandlingsgrupp. Behandlingsperioden var 12 månader, 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 (till en maximal engångsdos 0,35 mg) var tredje månad och patienterna från 3 till 17 år erhöll 0,05 mg/kg zoledronsyra (till en maximal engångsdos av 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 zoledronsyra behandlade 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 zoledronsyra behandlade patienterna och de pamidronatbehandlade patienterna: 43 % (32/74) jämfört med 41 % (31/76). Att tolka risken för fraktur försåras 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 frekvenser 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:	Kräkningar, illamående
Vanliga:	Magsmärta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Smärta i armar och ben, artralgi, muskuloskeletal smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Pyrexia, trötthet
Vanliga:	Akutfasreaktion, smärta
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Hypokalcemi
Vanliga:	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 zoledronsyra, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av tumörinducerad hyperkalcemi och förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Engångs- och flergångsdoser, administrerade som 5- eller 15-minuters infusion av 2, 4, 8 eller 16 mg zoledronsyra, till 64 patienter 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 på 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 skedde ingen ackumulation av zoledronsyra i plasma efter flergångsdoser av zoledronsyra givet var tjugoåttonde 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 patienter 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 koncentrationsspänn 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

Pediatrika 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 mag-tarmkanalen, levern, mjälten, lungorna och vid injektionsställena.

Reproduktionstoxicitet

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

Mutagenicitet och karcinogen potential

Zoledronsyra var inte mutagent 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 och det får inte blandas eller ges intravenöst med något annat läkemedel i samma infusions slang.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år.

Oöppnad påse: 3 år.

Efter första öppnandet:

Kemisk och fysisk stabilitet är visat för 24 timmar vid 2°C – 8°C och vid 25°C.

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.

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml lösning är förpackad i:

- klara typ I glasflaskor belagd på insidan med kiseldioxid eller
- klara Boro typ I glasflaskor eller
- plastflaskor av klar, färglös cykloolefin-sampolymer (COC), som försluts med en bromobutylgummipropp, förseglad med aluminiumkapsyl med en "flip-off"-komponent av polypropen eller
- polypropenpåsar förslutna med polypropenlock.

Zoledronic acid Stada 4 mg/100 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning tillhandahålls som förpackningar innehållande:

1 injektionsflaska

4 injektionsflaskor

1 påse

4 påsar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning skall användas.

Hälso- och sjukvårdspersonal tillråds att inte kassera oanvänd zoledronsyra via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18,

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.10.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 20.6.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.1.2025