

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic Acid Aristo 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pussi liuosta sisältää tsoledronihappomonohydraattia määrän, joka vastaa 4 mg:aa tsoledronihappoa. Yksi ml liuosta sisältää 0,04 mg tsoledronihappoa. Tämä lääkevalmiste sisältää 1,7–2,6 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

Vain laskimoon annettavien bisfosfonaattien antoon perehtynyt terveydenhuollon henkilöstö saa määrätä ja antaa potilaille Zoledronic Acid Aristo -valmistetta. Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic Acid Aristo -valmisteella.

#### Annostus

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

#### *Aikuiset ja iäkkäät henkilöt*

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

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

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

#### Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito

#### *Aikuiset ja iäkkäät henkilöt*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

#### *Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito:*

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastaville potilaille, joilla on myös vaikea munuaisten vajaatoiminta, Zoledronic Acid Aristo -hoitoa voidaan harkita vain riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli  $> 400$  mikromol/l tai  $> 4,5$  mg/dl, ei otettu mukaan klinisiin 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 ehkäisy potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä:*

Aloitettaessa Zoledronic Acid Aristo -hoitoa potilaille, joilla on multipple myelooma tai kiinteiden kasvaimien aiheuttamia metastaatteja luuesioita, on seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) määritettävä. CLcr on laskettu seerumin kreatiinista Cockcroft-Gaultin kaavalla. Zoledronic Acid Aristo -valmistetta ei suositeta potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaksi munuaisten vajaatoiminnaksi määritetään tälle potilasryhmälle CLcr  $< 30$  ml/min. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli  $> 265$  mikromol/l tai  $> 3,0$  mg/dl, ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin.

Potilailla, joilla on luumetastaaseja ja ennen hoidon aloittamista lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seuraavia Zoledronic Acid Aristo -annoksia. Lieväksi tai kohtalaiseksi munuaisten vajaatoiminnaksi määritetään tälle potilasryhmälle CLcr 30–60 ml/min (ks. myös kohta 4.4).

<b>Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Suosittelu Zoledronic Acid Aristo -annos*</b>
$> 60$	4,0 mg
50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3,0 mg*

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

Hoidon aloituksen jälkeen seerumin kreatiniini on mitattava ennen jokaista Zoledronic Acid Aristo -annosta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Kliinisissä tutkimuksissa munuaistoiminnan heikentyminen määriteltiin seuraavasti:

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

Kliinisissä tutkimuksissa tsoledronihappohoito aloitettiin uudestaan vain, jos kreatiniiniarvot palautuivat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista (ks. kohta 4). Zoledronic Acid Aristo -hoito tulee aloittaa uudestaan samalla annoksella, jota annettiin ennen hoidon keskeyttämistä.

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic Acid Aristo 4 mg/100 ml infuusionestettä tulee antaa vähintään 15 minuuttia kestäväenä kerta-annosinfuusiona laskimoon.

Potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjä Zoledronic Acid Aristo -annoksia (ks. kohta ”Annostus” yllä ja kohta 4.4).

Pienennettyjen annosten valmistamiseksi potilaille, joilla on lähtötason CL<sub>Cr</sub> ≤ 60 ml/min, katso alla olevaa taulukkoa 1. Poista ensin osoitettu määrä Zoledronic Acid Aristo -liuosta pussista ja korvaa sitten samalla määrällä steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosi-injektionestettä.

**Taulukko 1:** Pienennettyjen Zoledronic Acid Aristo 4 mg/100 ml -infuusionesteen annosten valmistus

<b>Lähtötason kreatiniini-puhdistuma (ml/min)</b>	<b>Poista seuraava määrä Zoledronic Acid Aristo infuusionestettä (ml)</b>	<b>Lisää steriiliä natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) tai 5 % glukoosi injektioestettä (ml)</b>	<b>Mukautettu annos (tsoledronihappoa mg/100 ml)</b>
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 Aristo 4 mg/100 ml -infuusionestettä ei saa sekoittaa muiden infuusionesteiden kanssa, ja se on annettava kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua.

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen ja jälkeen Zoledronic Acid Aristo -valmisteen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yleistä

Ennen Zoledronic Acid Aristo -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 magnesiumpitoisuuksia on seurattava huolellisesti Zoledronic Acid Aristo -hoidon aloittamisen jälkeen. Lyhytaikainen tukihoido voi olla tarpeen hypokalsemian, hypofosfatemian tai hypomagnesemian ilmetessä. Hoitamattomien hyperkalsemiapotilaiden munuaisten toiminta on yleensä jonkin verran heikentynyttä, minkä vuoksi on harkittava munuaisten toiminnan huolellista seuranta.

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Potilaiden kreatiniinipitoisuudet seerumissa on selvitettävä ennen jokaista Zoledronic Acid Aristo -annosta. Aloitettaessa hoitoa potilaille, joilla on luumetastaaseja ja lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjen tsoledronihappoannosten käyttöä. Zoledronic Acid Aristo -hoito on keskeytettävä, jos potilaalla hoidon aikana ilmenee merkkejä munuaisten toiminnan heikentymisestä. Zoledronic Acid Aristo -hoito voidaan aloittaa uudestaan ainoastaan, jos seerumin kreatiniiniarvot palautuvat 10 %:n sisälle lähtötilanteen arvoista. Zoledronic Acid Aristo -hoito tulee aloittaa uudestaan samalla annoksella kuin ennen hoidon keskeyttämistä.

Koska tsoledronihappo voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, eikä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavia potilaita (kliinisissä tutkimuksissa kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavien potilaiden osalta määritelty seuraavasti: seerumin kreatiini  $\geq 400$  mikromol/l tai  $\geq 4,5$  mg/dl, ja luumetastaaseja omaavien syöpäpotilaiden osalta seuraavasti: seerumin kreatiini  $\geq 265$  mikromol/l tai  $\geq 3,0$  mg/dl) koskevaa kliinistä turvallisuusdataa ole olemassa, ja koska farmakokinetikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min) on vain vähän tietoa, Zoledronic Acid Aristo -valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Leuan osteonekroosi

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

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

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

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

Kaikkia potilaita tulee rohkaista tsoledronihappohoidon aikana säilyttämään hyvä suuhygienia, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti suun alueella esiintyvistä oireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai haavaumien parantumattomuudesta tai eritevuodosta. Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa vasta tarkan harkinnan jälkeen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa tulee välttää. Potilaille, joille kehitty leuan osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tilaa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä.

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

#### Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen vakavaa ja ajoittain invalidisoivaa luu-, nivel- ja/tai lihaskipua on raportoitu tsoledronihappoa saavilla potilailla. Kyseisiä tapahtumia on kuitenkin raportoitu harvoin. Oireiden ilmaantumista edeltävä aika vaihteli päivästä useaan kuukauteen hoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla oireet lievenivät hoidon lopettamisen jälkeen. Osalla potilaista oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen joko tsoledronihapolla tai jollakin toisella bisfosfonaatilla.

#### Epätavalliset reisiluun murtumat

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

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

#### Hypokalsemia

Hypokalsemiaa on raportoitu tsoledronihappohoitoa saaneilla potilailla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia häirtäviä vaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksien seurauksena. Sairaalahoidoa vaatineita vaikea-asteisia hypokalsemiatapauksia on raportoitu. Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla potilaan henkeä uhkaava (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava, kun tsoledronihappoa annetaan yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalsemiaa, koska näillä valmisteilla saattaa olla synergistinen vaikutus, joka aikaansaa vaikean hypokalsemian (ks. kohta 4.5). Seerumin kalsium tulee mitata ja hypokalsemia korjata ennen tsoledronihappohoidon aloittamista. Potilaille on annettava riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

#### Korvakäytävän osteonekroosi

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

#### **Apuaineita koskeva varoitus**

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Varovaisuuteen on syytä, jos bisfosfonaatteja annetaan yhdessä aminoglykosidien, kalsitoniinin tai loop-diureettien kanssa, sillä näillä lääkkeillä voi olla additiivinen vaikutus, jolloin kalsiumpitoisuus seerumissa voi pysyä pienenä pitempään kuin olisi tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Zoledronic Acid Aristo -valmistetta yhdessä muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa. Hoidon aikana on kiinnitettävä huomiota myös hypomagnesemian kehittymisen riskiin.

Multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla munuaisten vajaatoiminnan riski saattaa olla tavallista suurempi, kun bisfosfonaatteja käytetään yhdessä talidomidin kanssa.

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä tsoledronihappoa samanaikaisesti antiangiogeenisten lääkevalmisteiden kanssa, sillä leuan osteonekroositapausten esiintyvyyden on havaittu lisääntyneen potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa em. lääkkeillä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tsoledronihappo ihmisen rintamaitoon. Zoledronic Acid Aristo on vasta-aiheista imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Akuutin vaiheen reaktio on yleisesti ilmoitettu haittavaikutus kolmen päivän kuluessa tsoledronihapon annon jälkeen. Tämän reaktion oireisiin kuuluvat luukipu, kuume, uupumus, nivelkiput, lihaskivut, vilunväristykset (kuumeen yhteydessä) sekä artriitti ja sen seurauksena nivelturvotus. Nämä oireet häviävät yleensä parin päivän sisällä (ks. tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset).

Tärkeät identifioidut riskit tsoledronihapon hyväksytyjen indikaatioiden mukaisessa käytössä ovat seuraavat:

Munuaisten vajaatoiminta, leuan osteonekroosi, akuutin vaiheen reaktiot, hypokalsemia, eteisvärinä, anafylaksia, interstitiaalinen keuhkosairaus. Jokaisen riskin esiintyvyydet on lueteltu taulukossa 2.

##### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavat taulukossa 2 luetellut haittavaikutukset on koottu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen pääosin pitkäaikaisen, 4 mg:n tsoledronihappoannosten käytön yhteydessä saaduista raporteista:

#### **Taulukko 2**

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan ja lueteltu yleisimmästä alkaen 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 arviointiin).

<b>Veri ja imukudos</b>		
	Yleiset:	Anemia
	Melko harvinaiset:	Trombosytopenia, leukopenia
	Harvinaiset	Pansytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>		
	Melko harvinaiset:	Yliherkkyysoireet
	Harvinaiset:	Angioneuroottinen edeema
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		
	Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt

	Harvinaiset:	Sekavuus
<b><i>Hermosto</i></b>		
	Yleiset:	Päänsärky
	Melko harvinaiset:	Heitehuimaus, tuntoharhat, dysgeusia, heikentynyt tuntoherkkyys, lisääntynyt tuntoherkkyys, vapina, uneliaisuus
	Hyvin harvinaiset:	Kouristukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania (hypokalsemian seurauksena)
<b><i>Silmät</i></b>		
	Yleiset:	Konjunktiviitti
	Melko harvinaiset:	Näön sumentuminen, silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti) ja silmäkuopan tulehdus
	Harvinaiset	Suonikalvoston tulehdus
	Hyvin harvinaiset:	Episkleriitti
<b><i>Sydän</i></b>		
	Melko harvinaiset:	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, eteisvärinä, pyörtymiseen tai verenkiertokollapsiin johtava matala verenpaine
	Harvinaiset:	Sydämen harvalyöntisyys, sydämen rytmihäiriöt (hypokalsemian seurauksena)
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>		
	Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä, keuhkoputkien supistuminen
	Harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>		
	Yleiset:	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus
	Melko harvinaiset:	Ripuli, ummetus, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, suutulehdus, kuiva suu
<b><i>Iho ja ihonalainen kudος</i></b>		
	Melko harvinaiset:	Kutina, ihottuma [mukaan lukien punoittavat ihottumat ja täpläiset (makulaariset) ihottumat], lisääntynyt hikoilu
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></b>		
	Yleiset:	Luukipu, lihaskipu, nivelkipu, yleistynyt kipu
	Melko harvinaiset:	Lihaskouristukset, leuan osteonekroosi
	Hyvin harvinaiset:	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
<b><i>Munuaiset ja virtsatie</i></b>		
	Yleiset:	Munuaisten toiminnan heikkeneminen



	Melko harvinaiset:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria, proteinuria
<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>		
	Yleiset:	Kuume, flunssankaltainen oireyhtymä (johon liittyy uupumusta, vilunväristyksiä, huonovointisuutta ja punastumisreaktioita)
	Melko harvinaiset:	Voimattomuus, perifeerinen turvotus, injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien kipu, ärtyminen, turvotus, kovettuminen), rintakipu, painon nousu, anafylaktinen reaktio/sokki, urtikaria
	Harvinaiset:	Akuutin vaiheen reaktion oireina artriitti ja nivelturvotus
<b><i>Tutkimukset</i></b>		
	Hyvin yleiset:	Hypofosfatemia
	Yleiset:	Veren kreatiniini- ja urea-arvojen nousu, hypokalsemia
	Melko harvinaiset:	Hypomagnesemia, hypokalemia
	Harvinaiset:	Hyperkalemia, hypernatremia

#### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

##### *Munuaisten toiminnan heikkeneminen*

Tsoledronihapon käyttöön on liittynyt raportteja munuaisten toimintahäiriöistä. Tsoledronihapon rekisteröintitutkimuksissa tutkittiin luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisyä luustoon levinneen syövän osalta. Kerättyjen turvallisuustietojen poolatussa analyysissä tsoledronihapon epäiltyjen munuaistoiminnan heikentymisen haittatapahtumien (haittavaikutuksia) esiintymistiheys oli seuraava: multipple myelooma (3,2 %), prostatasyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkosyöpä ja muut kiinteät kasvaimet (3,2 %). Tekijöitä, jotka saattavat suurentaa todennäköisyyttä munuaistoiminnan heikentymiselle, ovat nestehukka, ennestään olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta, useat tsoledronihappo- tai muiden bisfosfonaattien hoitojaksot, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö sekä infuusioajan lyhentäminen alle suositusten. Munuaistoiminnan heikkenemistä sekä sen etenemistä munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysihoitoon saakka on raportoitu jo ensimmäisen tai yhden ainoan 4 mg:n tsoledronihappoannoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

##### *Leuan osteonekroosi*

Osteonekroositapauksia (pääosin leuassa) on raportoitu ensisijaisesti syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita (esim. tsoledronihappoa). Monilla näistä potilaista oli merkkejä paikallisesta infektiosta, mukaan lukien osteomyeliitistä. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeen. Leuan osteonekroosille on useita dokumentoituja riskitekijöitä, kuten syöpädiagnoosi, liitännäishoidot (esim. kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidit) ja sairauten liittyvät muut tilat (esim. anemia, koagulopatiat, infektiot, olemassa olevat suun sairaudet). Vaikka syy-yhteyttä ei ole vahvistettu, suositellaan välttämään hammasleikkausten suorittamista, sillä leikkaustoimenpiteestä toipuminen saattaa vaatia tavallista pidemmän ajan (ks. kohta 4.4).

##### *Eteisvärinä*

Yhdessä kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa verrattiin tsoledronihapon (5 mg kerran vuodessa) tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen postmenopausaalisen osteoporoosin (PMO) hoidossa, eteisvärinän kokonaisesiintyvyyttä 5 mg tsoledronihappoa saaneilla potilailla oli 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 %

(75/3 852). Vakavina haittatapahtumina ilmoitettua eteisvärinää esiintyi 1,3 %:lla tsoledronihappoa saaneista potilaista (51/3 862) ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (22/3 852). Tässä tutkimuksessa havaittua eroa ei ole todettu muissa tsoledronihapotutkimuksissa, mukaan lukien sellaiset tutkimukset, joissa syöpäpotilaille annettiin 4 mg tsoledronihappoa joka 3.–4. viikko. Tässä yhdessä kliinisessä tutkimuksessa esille tullutta eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen mekanismeja ei tunneta.

#### Akuutin vaiheen reaktiot

Tämä häiritsevä vaikutus koostuu useiden eri oireiden yhdistelmästä. Tällaisia oireita ovat mm. kuume, lihaskivut, päänsärky, raajakivut, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, nivelkivut sekä artriitti ja sen seurauksena nivelturvotus. Aika oireiden ilmaantumiseen on  $\leq 3$  päivää tsoledronihappoinfuusion jälkeen. Reaktioita voidaan myös kuvata ”flunssankaltaisiksi” tai ”annoksen jälkeisiksi” oireiksi.

#### Epätavalliset reisiluun murtumat

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinainen): Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

#### Hypokalsemiaan liittyvät häiritsevät vaikutukset

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

#### Epäillyistä häiritsevä vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häiritsevä vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–häiritsevä tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritsevä vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häiritsevä vaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kliinistä kokemusta tsoledronihapon aiheuttamasta akuutista yliannostuksesta on vain rajallisesti. Vahingossa annettuja tsoledronihappoannoksia aina 48 mg:aan asti on ilmoitettu. Suositusannoksia suurempia tsoledronihappomääriä (ks. kohta 4.2) saaneita potilaita on seurattava huolellisesti, sillä munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta) ja seerumin elektrolyyttimäärien (mukaan lukien kalsiumin, fosforin ja magnesiumin) poikkeavuuksia on havaittu. Hypokalsemian kehittyessä on potilaalle kliinisen tilan niin vaatiessa annettava kalsiumglukonaattia infuusiona suoneen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

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

- *In vivo*: Estää osteoklastien välittämää luun resorptiota, mikä muuttaa luuytimen mikroympäristöä tehden sen epäsuotuisammaksi kasvainsolujen kasvulle, estää verisuonten kasvua sekä kipua.
- *In vitro*: Estää osteoblastien lisääntymistä, omaa suoran kasvainsoluihin kohdistuvan sytostaattisen ja proapoptoottisen vaikutuksen, omaa synergistisen sytostaattisen vaikutuksen muiden syöpälääkkeiden kanssa, omaa anti-adhesiivisen/-invasiivisen vaikutuksen.

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

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

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

	Mikä tahansa SRE (+TIH)		Murtumat *		Luustoon kohdistunut sädehoito	
	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke
N	214	208	214	208	214	208

Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	38	49	17	25	26	33
p-arvo	0,028		0,052		0,119	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	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	
Riskin pieneneminen sairastaa useita eri tapahtumia** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,002		NA		NA	

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour-induced hypercalcaemia)

**Taulukko 4:** Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (kiinteitä kasvaimia sairastavat potilaat, rintasyöpää ja eturauhassyöpää lukuun ottamatta)

	Mikä tahansa SRE (+TIH)		Murtumat*		Luustoon kohdistunut sädehoito	
	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke
N	257	250	257	250	257	250
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	39	48	16	22	29	34
p-arvo	0,039		0,064		0,173	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	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	
Riskin pieneneminen	30,7	-	NA	NA	NA	NA

sairastaa useita eri tapahtumia** (%)						
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

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour-induced hypercalcaemia)

Kolmannessa faasi III:n satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin 4 mg:n tsoledronihappoannoksia 90 mg:n pamidronaattiannoksiin annosteltuina joka 3.–4. viikko. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli multipple myelooma tai rintasyöpä ja ainakin yksi luuleesio. Tulokset osoittivat, että tsoledronihappo annoksella 4 mg oli yhtä tehokas kuin 90 mg pamidronaattia luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisyssä. Monitapahtuma-analyysi paljasti merkitsevän, 16 %:n riskin pienenemisen potilailla, joita hoidettiin 4 mg:lla tsoledronihappoa verrattuna pamidronaattihoitoa saaneisiin potilaisiin. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 5.

<b>Taulukko 5:</b> Tehoa koskevat tulokset (rintasyöpää ja multipple myeloomaa sairastavat potilaat)						
	Mikä tahansa SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	48	52	37	39	19	24
p-arvo	0,198		0,653		0,037	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	376	356	NR	714	NR	NR
p-arvo	0,151		0,672		0,026	
Luusto-sairastavuus	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-arvo	0,084		0,614		0,015	
Riskin pieneneminen sairastaa useita eri tapahtumia** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA

p-arvo	0,030	NA	NA
--------	-------	----	----

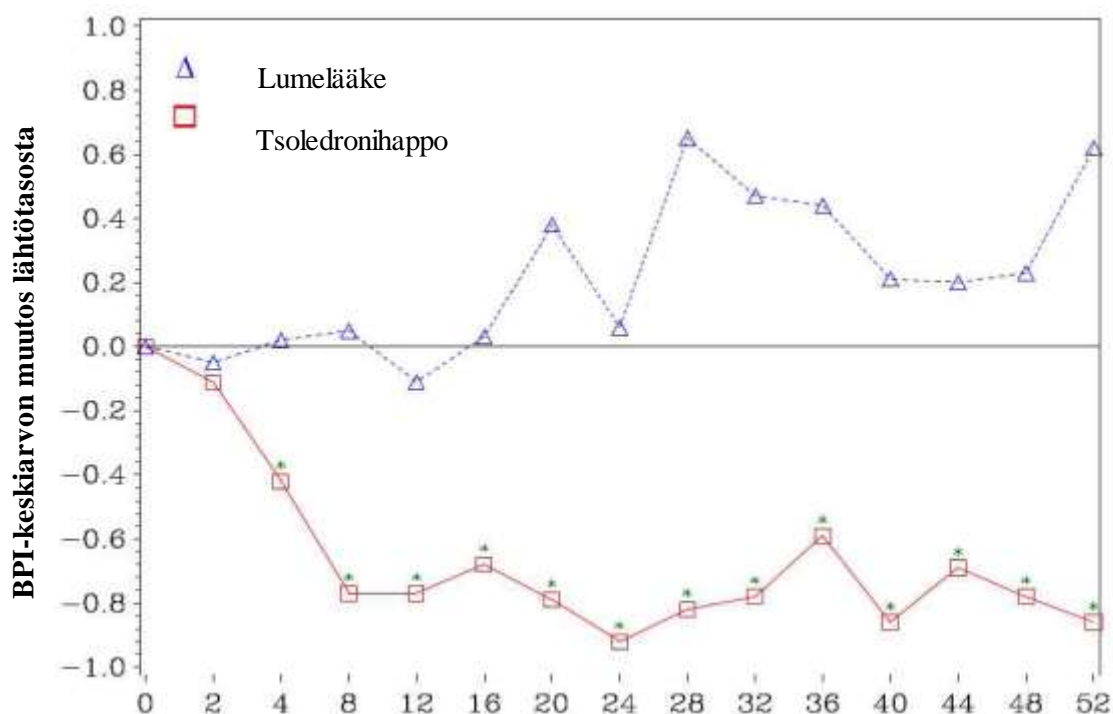
- \* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat
- \*\* Sisältää kaikki luustotapahtumat; niiden kokonaismäärän sekä ajan jokaisen tapahtuman ilmaantumiseen tutkimuksen aikana
- NR Ei saavutettu
- NA Ei käytettävissä
- SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)
- TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour-induced hypercalcaemia)

Tsoledronihappoa 4 mg:n annoksin tutkittiin myös kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 228 potilasta, joilla oli rintasyövän aiheuttamia dokumentoituja luumetastaaseja. Tutkimuksessa arvioitiin tsoledronihapon (4 mg:n annoksin) vaikutusta luustoon liittyvien tapahtumien (skeletal related event, SRE) ilmaantumisnopeuteen, mikä laskettiin jakamalla luustoon liittyvien tapahtumien (hyperkalsemiaa lukuun ottamatta, aiempiin luunmurtumiin mukautettuna) kokonaismäärä riskiperiodin pituudella. Potilaat saivat vuoden ajan joko 4 mg tsoledronihappoa tai lumelääkettä joka neljäs viikko. Potilaat jakautuivat tasaisesti tsoledronihappo- ja lumelääkeryhmiin.

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

Tsoledronihappohoitoa saaneiden ryhmässä Brief Pain Inventory (BPI) -asteikolla arvioitu kipu alkoi vähentyä tilastollisesti merkitsevästi (verrattuna lumelääkkeeseen) lähtötilanteeseen nähden neljän viikon kuluttua (kuva 1). Kipu tsoledronihapporyhmässä pysyi tämän jälkeen jatkuvasti lähtötason alapuolella ja kivun lievittymiseen tuntui liittyvän vähäisempi kipulääkkeiden käyttö.

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



## Tutkimuksen kesto (viikkoina)

### Kliinisten tutkimusten tulokset koskien kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoitoa

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

Tsoledronihapon (4 mg) ja pamidronaatin (90 mg) vaikutusten vertaamiseksi yhdistettiin kahden kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevan keskeisen monikeskustutkimuksen tulokset etukäteen suunniteltua analyysiä varten. Korjattu kalsiumpitoisuus seerumissa normalisoitui nopeammin päivänä 4 annoksella 8 mg tsoledronihappoa, ja päivänä 7 annoksilla 4 mg ja 8 mg tsoledronihappoa.

Vasteprosentit olivat seuraavat:

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

\*p-arvot pamidronaattiin nähden

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

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

Näissä kliinisissä tutkimuksissa, jotka suoritettiin kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavilla potilailla, yleinen turvallisuusprofiili oli samankaltainen haittavaikutusten tyypin ja vaikeusasteen suhteen kaikissa kolmessa hoitoryhmässä (4 tai 8 mg tsoledronihappoa tai 90 mg pamidronaattia).

### Pediatriset potilaat

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

Laskimoon annettavan tsoledronihapon vaikutuksia vaikeaa osteogenesis imperfectaa (tyypit I, III ja IV) sairastavissa 1–17-vuotiaissa lapsipotilaissa 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. Vuoden – alle kolmen vuoden ikäiset potilaat saivat kliinisen tutkimusohjelman puitteissa 0,025 mg tsoledronihappoa/kg (maksimikerta-annos 0,35 mg) 3 kk:n välein ja 3–17-vuotiaat potilaat puolestaan 0,05 mg tsoledronihappoa/kg (maksimikerta-annos 0,83 mg) 3 kk:n välein. Kerran tai kahdesti vuodessa annosteltavan tsoledronihapon yleistä pitkäaikaisturvallisuutta ja sen pitkäaikaisturvallisuutta munuaisten kannalta arvioitiin 12 kk:n pituisessa jatkotutkimuksessa lapsilla, jotka olivat suorittaneet vuoden kestäneen tsoledronihappo- tai pamidronaattihoiton loppuun saakka varsinaisen tutkimuksen puitteissa.

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli lannerangan luuntiheyden (BMD) prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta 12 kk hoitajakson päättymiseen saakka. Arvioidut hoitovaikutukset BMD:n suhteen olivat samankaltaiset, mutta tutkimusasetelma ei ollut riittävän vakuuttava vahvistamaan tsoledronihapon kliinistä paremmuutta BMD:n suhteen. Selkeä tehonäyttö jäi etenkin uupumaan murtumien tai kivun esiintyvyyden suhteen. Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla potilailla alaraajojen pitkien luiden murtumahaittoja ilmoitettiin noin 24 % :lla (reisiluu) ja 14 % :lla (sääriluu) tsoledronihappoa saaneista vs. 12 % :lla ja 5 % :lla pamidronaattihoitoa saaneista potilaista, taudin tyypistä ja murtumien syistä riippumatta. Murtumien kokonaisilmaantuvuus oli kuitenkin verrannollinen tsoledronihappo- ja pamidronaattihoitoa saaneilla potilailla, eli 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Murtumariskin tulkintaa vaikeuttaa se, että vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla potilailla esiintyy yleisesti murtumia jo itse tautiprosessinkin vuoksi.

Tässä populaatiossa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin mitä aiemmin oli todettu pitkälle edenneitä, luustoon levinneitä syöpätauteja sairastavilla aikuisilla (ks. kohta 4.8). Haittavaikutukset esitetään taulukossa 6 yleisyytensä 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 arviointiin).

**Taulukko 7.** Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset<sup>1</sup>

<b><i>Hermosto</i></b>	
Yleiset:	Päänsärky
<b><i>Sydän</i></b>	
Yleiset:	Takykardia
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>	
Yleiset:	Nenänielutulehdus
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>	
Hyvin yleiset:	Oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	Vatsakivut
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></b>	



Yleiset:	Raajakivut, nivelkivut, muskuloskeletaalinen kipu
<b><i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>	
Hyvin yleiset:	Kuume, väsymys
Yleiset:	Akuutin vaiheen reaktiot, kipu
<b><i>Tutkimukset</i></b>	
Hyvin yleiset:	Hypokalsemia
Yleiset:	Hypofosfatemia

<sup>1</sup>Haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys oli < 5 %, arvioitiin lääketieteellisesti ja kävi ilmi, että nämä tapaukset olivat yhdenmukaiset ohjeiden mukaisesti käytetyn tsoledronihapon hyvin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8)

Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla pediatriisilla potilailla tsoledronihappohoitoon näyttää liittyvän pamidronaattihoitoa suurempi akuutin vaiheen reaktioiden, hypokalsemian ja selittämättömän takykardian riski, mutta tämä eroavaisuus pieneni toistettujen infuusioiden myötä.

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

Tsoledronihappoinfuusion aloittamisen jälkeen tsoledronihappopitoisuudet plasmassa suurenevat nopeasti saavuttaen huippunsa infuusion lopussa. Tämän jälkeen pitoisuudet pienenevät nopeasti siten, että ne ovat alle 10 % korkeimmasta arvostaan 4 tunnin kuluttua ja alle 1 %:n korkeimmasta arvostaan 24 tunnin kuluttua infuusiosta. Tämän jälkeen seuraa pitkäjäkso, jolloin pitoisuus pysyy erittäin pienenä (alle 0,1 % korkeimmasta arvostaan) seuraavaan, päivänä 28 annettavaan tsoledronihappoinfuusioon saakka.

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti. Ensin lääkettä häviää nopeasti verenkierrosta kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisajat ovat  $t_{1/2\alpha}$  0,24 ja  $t_{1/2\beta}$  1,87. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso, jonka terminaalinen puoliintumisaika on  $t_{1/2\gamma}$  146 tuntia. Joka 28. päivänä tapahtuneessa toistoannostelussa tsoledronihapon ei ole havaittu kumuloituvan plasmaan. Tsoledronihappo ei metaboloidu, ja se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisten 24 tunnin aikana  $39 \pm 16$  % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen.

Luukudoksesta lääke vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Eliminoinnin kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta  $5,04 \pm 2,51$  l/h, eivätkä potilaan sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi infuusion lopussa saavutettavaa tsoledronihappopitoisuutta 30 %:lla, mutta se ei vaikuttanut AUC-arvoon.

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

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

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa siten, että munuaispuhdistuman on todettu olevan  $75 \pm 33$  % kreatiniinipuhdistumasta. Kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 64 tutkitulla syöpäpotilaalla oli  $84 \pm 29$  ml/min (vaihteluväli 22–143 ml/min). Populaatioanalyysin perusteella potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 20 ml/min (vaikea munuaisten vajaatoiminta), ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 37 % siitä arvosta, joka on 84 ml/min kreatiniinipuhdistuman omaavalla potilaalla. Vastaavasti potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 50 ml/min (kohtalainen munuaisten vajaatoiminta), ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 72 % siitä arvosta, joka on 84 ml/min kreatiniinipuhdistuman omaavalla potilaalla. Tsoledronihapon farmakokinetiikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) osalta on vain rajallisesti tietoa.

*In vitro* -tutkimuksessa tsoledronihapolla oli vähäinen affiniteetti ihmisen veren solukomponentteihin. Keskimääräinen veren ja plasman konsentraatioiden suhde oli 0,59 konsentraatioiden vaihteluvälin ollessa 30–5 000 ng/ml. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ja sitoutumaton tsoledronihapposuus vaihtelee 60 %:sta 77 %:iin tsoledronihappopitoisuuksilla 2 ng/ml ja 2 000 ng/ml.

### Erityispotilasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Rajalliset farmakokineettiset tiedot vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavien lasten osalta viittaavat siihen, että tsoledronihapon farmakokinetiikka 3–17-vuotiailla lapsilla olisi samankaltainen kuin samansuuruisia 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 toistoannoksella tehdyissä tutkimuksissa oli primaarin hohkaluun lisääntyminen kasvavien eläinten pitkien luiden varsiosassa lähes kaikilla annostasoilla merkinä valmisteen farmakologisesta luun resorptiota estävästä vaikutuksesta.

Munuaisvaikutuksia koskevat turvallisuusmarginaalit olivat kapeat pitkäaikaisissa toistuvaa parenteraalista annostusta käyttäen tehdyissä eläintutkimuksissa, mutta kumulatiivinen haittavaikutuseton 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. Rotalla havaittiin synnytyksen vaikeutumista pienimmällä testatulla 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**

Lääkevalmiste ei saa joutua kosketuksiin kalsiumia sisältävien liuosten kanssa eikä sitä saa sekoittaa tai antaa laskimoon muiden lääkevalmisteiden kanssa käyttäen samaa infuusioletkua.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton pussi: 3 vuotta.

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

### **6.4 Säilytys**

Avaamaton pussi ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Zoledronic Acid Aristo on liuos, joka on pakattu kirkkaaseen, värittömään muovipussiin (polyolefiini).

Yksi pussi sisältää 100 ml liuosta.

Zoledronic Acid Aristo on saatavana yhden pussin pakkauksina.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Lisätietoja Zoledronic Acid Aristo -valmisteen käsittelystä sekä valmistusohjeet pienennettyihin annoksiin Zoledronic Acid Aristo -käyttövalmista pussia käyttäen, on annettu kohdassa 4.2.

Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin. Vain kertakäyttöön.

Vain kirkasta ja hiukkasia sisältämätöntä liuosta, jonka väri ei ole muuttunut, saa käyttää.

Terveydenhuollon ammattilaisten tulee ottaa huomioon, että käyttämättä jäänyttä Zoledronic Acid Aristo -liuosta ei saa hävittää paikallisen viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berliini  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33090

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.10.2018