

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid SUN Pharma 5 mg/100 ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo, jossa on 100 ml liuosta, sisältää 5.33 mg tsoledronihappomonohydraattia, joka vastaa 5 mg vedetöntä tsoledronihappoa.

Jokainen ml liuosta sisältää 0.0533 tsoledronihappomonohydraattia, joka vastaa 0.05 mg vedetöntä tsoledronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos, jonka pH on välillä 5.5-7.0 ja osmolaliteetti välillä 260-340 mOsm/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito

- postmenopausaalisilla naisilla
- aikuisilla miehillä

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

Pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoito

- aikuisilla miehillä
- postmenopausaalisilla naisilla

joilla on suurentunut murtumien riski.

Pagetin luutaudin hoito aikuisilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen Zoledronic acid SUN Pharma antoa. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäillä ( $\geq 65$ - vuotiailla) tai diureettihoitoa saavilla potilailla.

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Zoledronic acid SUN Pharma-hoidon yhteydessä.

#### Osteoporoosi

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

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

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

#### Pagetin tauti

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

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

#### Erityisryhmät

##### Munuaisten vajaatoiminta

Zoledronic acid SUN Pharma on vasta-aiheinen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 35$  ml/min.

##### Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

##### Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ -vuotiaat)

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

##### Pediatriset potilaat

Zoledronic acid SUN Pharma ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Tietoja valmisteen käytöstä alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole saatavilla. Saatavissa olevat tiedot 5–17-vuotiaiden lasten hoidosta on kuvattu kohdassa 5.1.

#### Antotapa

##### Laskimoon.

Zoledronic acid SUN Pharma 5 mg/100 ml infuusioneste, liuos annetaan kerta-annoksena ja hitaalla, tasaisella nopeudella laskimoon käyttäen infuusiolaitetta, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Tietoa Zoledronic acid SUN Pharma, ks. kohta 6.6.

Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic acid SUN Pharma-valmisteella.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

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

- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Munuaistoiminta

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

Heikentynyttä munuaisten toimintaa on todettu Zoledronic acid SUN Pharma-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8), erityisesti niillä potilailla, joilla on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkeaineiden tai diureettien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5), tai joilla on esiintynyt kuivumista Zoledronic acid SUN Pharma-hoidon jälkeen. Potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintaa yhden antokerran jälkeen. Dialyysyä vaativaa tai kuolemaan johtanutta munuaisten vajaatoimintaa on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautia tai muiden yllämainittujen riskien yhteydessä.

Seuraavat varotoimenpiteet tulee ottaa huomioon munuaishaittojen riskin vähentämiseksi:

- Kreatiniinipuhdistuma lasketaan todellisen painon mukaan Cockcroft–Gaultin kaavalla ennen jokaista Zoledronic acid SUN Pharma-annosta.
- Ohimenevä seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Seerumin kreatiniinipitoisuuden seuranta tulisi harkita korkean riskin potilailla.
- Zoledronic acid SUN Pharma tulee käyttää varoen samanaikaisesti muiden munuaistoimintaan mahdollisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).
- Potilaiden, erityisesti vanhuspotilaiden ja niiden, jotka saavat diureetteja, tulee olla asianmukaisesti nesteytettyjä ennen Zoledronic acid SUN Pharma-hoidon aloittamista.
- Zoledronic acid SUN Pharma kertaannoksen ei tule ylittää 5 mg:a ja infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia (ks. kohta 4.2).

##### Hypokalsemia

Hypokalsemia on hoidettava riittävällä kalsiumin ja D-vitamiinin saannilla ennen Zoledronic acid SUN Pharma-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Muut mineraalimetabolian häiriöt on myös hoidettava tehokkaasti (esim. heikentynyt lisäkilpirauhastoiminta, häiriöt kalsiumin imeytymisessä suolistosta). Lääkäreiden tulee harkita näiden potilaiden kliinistä seuranta.

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

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

Potilaiden tulee olla tietoisia hypokalsemian oireista ja heitä tulee riittävästi kliinisesti seurata riskijakson aikana. Seerumin kalsiumpitoisuuden mittausta suositellaan Pagetin luutautia sairastavilla potilailla ennen Zoledronic acid SUN Pharma-infuusion antamista.

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

##### Leuan osteonekroosi (ONJ)

Leuan osteonekroosia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic acid SUN Pharma (tsoledronihappo) osteoporoosin hoitoon (ks. kohta 4.8).

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

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

- Luun resorptiota estävän lääkkeen voimakkuusluokka (tehokkaammilla aineilla suurempi riski), antoreitti (parenteraalisesti annettavilla valmisteilla suurempi riski) ja luun resorptiota estävän lääkkeen kumulatiivinen annos.
- Syöpä, muut sairaudet (esim. anemia, hyytymishäiriö, infektio), tupakointi.
- Samanaikaiset hoidot: kortikosteroidit, kemoterapia, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito.
- Huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, huonosti istuva hammasproteesi, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaan poistot.

Kaikkia potilaita tulee rohkaista tsoledronihappohoidon aikana säilyttämään hyvä suuhygienia, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti suun alueella esiintyvistä oireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta, haavaumien parantumattomuudesta tai märkimisestä. Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa varoen ja niitä tulee välttää tsoledronihappohoitoa ennen ja jälkeen.

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

### 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.

### Epätuypilliset reisiluun murtumat

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

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

### Akuutin vaiheen reaktiot

Akuutin vaiheen reaktioita tai annostelun jälkeisiä oireita, kuten kuumetta, lihaskipua, flunssan kaltaisia oireita, nivelkipua ja päänsärkyä, on havaittu. Suurin osa oireista ilmeni kolmen päivän kuluessa Zoledronic acid SUN Pharma annosta.

Akuutin vaiheen reaktiot voivat joskus olla vakavia tai kestoaltaan pitkittyneitä. Annostelun jälkeisten oireiden ilmaantuvuutta voi vähentää antamalla potilaalle parasetamolia tai ibuprofeenia pian Zoledronic acid SUN Pharma annon jälkeen. On myös suositeltavaa siirtää hoitoa, jos potilas on kliinisesti epävakaa akuutin lääketieteellisen syyn vuoksi, ja akuutin vaiheen reaktiot voisivat olla ongelmallisia (ks. kohta 4.8).

#### Yleistä

Syöpäindikaatioita varten on olemassa muita valmisteita, jotka sisältävät tsoledronihappoa vaikuttavana aineenaan. Zoledronic acid SUN Pharma-hoitoa saavia potilaita ei samanaikaisesti saa hoitaa edellä mainitun kaltaisilla valmisteilla eikä millään muulla bisfosfonaatilla, sillä tällaisten aineiden yhdistelmien vaikutuksia ei tunneta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 ml:n Zoledronic acid SUN Pharma-injektiopullon, eli se on olennaisesti natriumiton.

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

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

Tsoledronihappo eliminoituu erittymällä munuaisten kautta. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tsoledronihappoa yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat vaikuttaa merkittävästi munuaisten toimintaan (esim. aminoglykosidit tai diureetit, jotka saattavat aiheuttaa dehydraatiota) (ks. kohta 4.4).

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

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

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Zoledronic acid SUN Pharmaa eisuositella hedelmällisessä iässä oleville naisille.

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollista haitallista vaikutusta vanhempien ja F1-sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tämä johti liioiteltuun farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsotaan liittyvän valmisteen aiheuttamaan, luuston kalsiumin vaihtuvuuden estosta johtuvaan tiineen rotan hypokalsemiaan, joka on bisfosfonaattien

luokkavaikutus, sekä dystokiaan että ennenaikaiseen tutkimuksen lopetukseen. Niinpä näiden tulosten perusteella ei voida määrittää Zoledronic acid SUN Pharmedin todellista vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisissä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka saivat haittavaikutuksia, oli 44,7 % ensimmäisen, 16,7 % toisen ja 10,2 % kolmannen infuusion jälkeen. Yksittäisten haittavaikutusten ilmaantuvuudet ensimmäisen tsoledronihapon -annoksen yhteydessä olivat: kuume (17,1 %), lihaskipu (7,8 %), influenssankaltainen sairaus (6,7 %), nivelkipu (4,8 %) ja päänsärky (5,1 %), kats”akuutin vaiheen reaktiot” alla.

##### Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1**

<b>Infektiot</b>	Melko harvinaiset	Influenssa, nenänielun tulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	Melko harvinaiset	Anemia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Tuntematon**	Yliherkkyysoireet, mm. harvinaisissa tapauksissa bronkospasmi, nokkosihottuma ja angioödeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset	Hypokalsemia* Ruokahalun heikentyminen Hypofosfatemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Melko harvinaiset	Unettomuus
<b>Hermosto</b>	Yleiset Melko harvinaiset	Päänsärky, heitehuimaus Letargia, parestesiat, uneliaisuus, vapina, pyörtäminen, makuhäiriö
<b>Silmät</b>	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset  Tuntematon**	Silmän verekkyysoireet Sidekalvotulehdus, silmäkipu  Uveitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikkäisyys Skleriitti ja parophthalmia (silmää ympäröivän sidekudoksen tulehdus)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Melko harvinaiset	Kiertohuimaus

<b>Sydän</b>	Yleiset Melko harvinaiset	Eteisvärinä Sydämentykytys
<b>Verisuonisto</b>	Melko harvinaiset Tuntematon**	Hypertensio, punastuminen Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Melko harvinaiset	Yskä, hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Yleiset Melko harvinaiset	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, refluksiesofagiitti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatulehdus <sup>#</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Melko harvinaiset	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset Hyvin harvinaiset Tuntematon**	Lihaskipu, nivelkipu, luukipu, selkäkipu, raajakipu Niskakipu, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristukset, tuki- ja liikuntaelimestön rintakipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus, lihasheikkous Epättyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat <sup>†</sup> (bisfosfonaattien luokkavaikutus) Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) Leuan osteonekroosi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	Melko harvinaiset Tuntematon**	Veren kreatiniiniarvojen kohoaminen, tiheä virtsaisuus (pollakisuria), proteinuria Munuaisten toiminnan heikkeneminen. Dialyysia vaativaa tai kuolemaan johtaneita munuaisten toimintahäiriöitä on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautia tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkkeiden tai diureettien samanaikainen käyttö, tai joilla on esiintynyt kuivumista infuusion annon jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)



<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleiset Yleiset  Melko harvinaiset  Tuntematon**	Kuume Influenssankaltainen sairaus, vilunväreet, väsymys, heikotus, kipu, huonovointisuus, infuusiokohdan reaktio Ääreisosien turvotus, jano, akuutin vaiheen reaktio, ei-sydänperäinen rintakipu Kuivuminen liittyen akuutin vaiheen reaktioihin (annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin)
<b>Tutkimukset</b>	Yleiset Melko harvinaiset	C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen Alentunut kalsiumpitoisuus

# Havaittu potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti glukokortikosteroideja.

\* Yleinen vain Pagetin luutaudissa.

\*\* Perustuu markkinoilletulon jälkeisiin raportteihin. Saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin.

† Havaittu markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista.

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### Eteisvärinä

HORIZON-nimisessä pivotaalisessa murtumatutkimuksessa [Pivotal Fracture Trial; PFT] (ks. kohta 5.1) eteisvärinän kokonaisu esiintyvyys oli Zoledronic acid SUN Pharma saaneilla potilailla 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavia eteisvärinähaittatapahtumia esiintyi useammin Zoledronic acid SUN Pharma-potilailla (1,3 %) (51/3 862) kuin lumelääkepotilailla (0,6 %) (22/3 852).

Eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen taustalla olevaa mekanismia ei tunneta.

Osteoporoositutkimuksissa (PFT, HORIZON–Murtumien uusiutumistutkimus [Recurrent Fracture Trial; RFT]) eteisvärinän yhteenlaskettu kokonaisu esiintyvyys oli samaa luokkaa Zoledronic acid SUN Pharma-ryhmässä (2,6 %) ja lumelääkeryhmässä (2,1 %). Vakavien eteisvärinähaittatapahtumien yhteenlasketut esiintyvyydet olivat 1,3 % tsoledronihapon-ryhmässä ja 0,8 % lumelääkeryhmässä.

#### Luokkavaikutukset

##### Munuaisten vajaatoiminta

Tsoledronihapon käyttöön on liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, joka on ilmentynyt munuaistoiminnan heikentymisenä (esim. seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen) ja harvinaisissa tapauksissa akuuttina munuaisten vajaatoimintana. Munuaisten vajaatoimintaa on todettu tsoledronihapon-annon jälkeen, erityisesti potilailla, joilla jo ennestään on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla oli ylimääräisiä riskitekijöitä (esim. korkea ikä, kemoterapiaa saavat syöpäpotilaat, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, diureettien samanaikainen käyttö, vaikea-asteinen dehydraatio) ja joista valtaosa sai 4 mg annoksen 3–4 viikon välein, mutta sitä on todettu myös yhden antokerran jälkeen.

Kreatiniinipuhdistuman muutokset (arvot mitattiin kerran vuodessa ennen lääkkeenantoa) ja munuaisten toimintahäiriöiden ja vajaatoiminnan esiintyvyydet Zoledronic acid SUN Pharma-ryhmässä ja lumeryhmässä olivat vertailukelpoisia kolmen vuoden tutkimusjakson ajan kliinisissä osteoporoositutkimuksissa. 1,8 %:lla Zoledronic acid SUN Pharma-hoito saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ilmeni 10 vuorokauden sisällä ohimenevää seerumin kreatiniiniarvojen nousua.

##### Hypokalsemia

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

Pagetin luutautilta koskeneissa tutkimuksissa oireista hypokalsemiaa todettiin noin 1 %:lla potilaista. kaikki potilaat

toipuivat.

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

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

#### Paikallisreaktiot

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

#### Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu enimmäkseen syöpäpotilailla, joita on hoidettu lääkevalmisteilla, jotka estävät luun resorptiota (mukaan lukien toledronihappo) (ks. kohta 4.4). Eräässä laajassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 7736 potilasta, todettiin leuan osteonekroosia yhdellä Zoledronic acid SUN Pharma-hoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla. Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu Zoledronic acid SUN Pharma markkinoille tulon jälkeen.

#### Akuutin vaiheen reaktiot

Kokonaisprosenttiosuudet potilaista, joilla raportoitiin akuutin vaiheen reaktioita tai annostelun jälkeisiä oireita (sisältäen vakavat tapaukset) Zoledronic acid SUN Pharma annostelun jälkeen ovat seuraavat (yleisyydet perustuvat tutkimukseen, jossa hoidettiin vaihdevuosien jälkeistä osteoporoosia): kuume (18,1 %), lihaskipu (9,4 %), flunssan kaltaiset oireet (7,8 %), nivelkipu (6,8 %) ja päänsärky (6,5 %). Suurin osa näistä akuutin vaiheen reaktioista ilmaantui kolmen vuorokauden kuluessa Zoledronic acid SUN Pharma annosta. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita ja ne hävisivät kolmen vuorokauden kuluessa ilmaantumisestaan. Näiden haittojen ilmaantuvuus väheni seuraavien vuosittaisten Zoledronic acid SUN Pharma-annosten yhteydessä. Pienemmässä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia ehkäisevää estohoitoa (ks. kohta 4.4), hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin (19,5 %:lla ensimmäisen infuusion, 10,4 %:lla toisen infuusion ja 10,7 %:lla kolmannen infuusion jälkeen).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

## 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Vaikutusmekanismi

Typpeä sisältäviin bisfosfonaatteihin kuuluva tsoledronihappo vaikuttaa ensisijaisesti luuhun. Se estää osteoklastien välittämää luun hajoamista.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Bisfosfonaattien selektiivinen luuvaikutus perustuu niiden voimakkaaseen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun.

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

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

### Kliininen teho postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa (PFT)

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

### Vaikutus morfometriin nikamamurtumiin

**Zoledronic acid SUN Pharma vähensi merkittävästi nikamamurtumien esiintyvyyttä kolmen vuoden hoitajakson aikana, ja vaikutus oli havaittavissa jo vuoden kuluttua (ks. Taulukko 2).**

### **Taulukko 2 Yhteenveto tsoledronihapon vaikutuksesta nikamamurtumiin 12, 24 ja 36 kk kohdalla**

Tulos	Zoledronic acid SUN Pharma (%)	Lumelääke (%)	Murtumien esiintyvyyden absoluuttinen väheneminen, % (luottamusväli)	Murtumien esiintyvyyden suhteellinen väheneminen, % (luottamusväli)
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-1 vuotta)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-2 vuotta)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**

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

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

#### Vaikutus lonkkamurtumiin

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

#### Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

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

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

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

#### Vaikutus luun mineraalitiheyteen (BMD)

Zoledronic acid SUN Pharma lisäsi lannerangan, lonkan ja varttinäluun distaalisen osan mineraalitiheyttä merkittävästi lumelääkettä paremmin kautta linjan (6, 12, 24 ja 36 kk kohdalla). Kolmen vuoden aikana Zoledronic acid SUN Pharma-hoito lisäsi lannerangan mineraalitiheyttä 6,9 %, lonkkaluuden mineraalitiheyttä 6,7 %, reisiluun kaulan mineraalitiheyttä 5,1 % ja varttinäluun distaalisen osan mineraalitiheyttä 3,2 % lumelääkkeeseen verrattuna.

#### Luun histologia

152 postmenopausaalista ja tsoledronihapon-hoitoa (N = 82) tai lumelääkettä (N = 70) saaneelta osteoporoosipotilaalta otettiin luubiopsia suoliluun harjasta, kun kolmannesta lääkeannoksesta oli kulunut vuosi. Histomorfometrinen analyysi paljasti, että luun aineenvaihdunta oli hidastunut 63 %. Tsoledronihapon-hoitoa saaneilla potilailla ei todettu lainkaan osteomalasiaa, luuydinfibroosia eikä hauraan luukudoksen ("woven bone") muodostusta. Zoledronic acid SUN Pharma-hoitoa saaneilta potilailta otettiin yhteensä 82 koepalaa, ja kaikissa paitsi yhdessä näkyi tetrasykliinimerkintä. Mikrotietokonetomografia (μCT) paljasti, että Zoledronic acid SUN Pharma-hoitoa saaneiden potilaiden trabekulaarisen luun tilavuusosuus oli lisääntynyt ja sen rakenne oli säilynyt

verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

#### Luun aineenvaihdon merkkiaineet

Tutkimuksen aikana 517-1 246 potilaan alaryhmiltä määritettiin säännöllisesti luuspesifinen alkalinen fosfataasi (BSAP), seerumin tyypin 1 kollageenin N-terminaalinen propeptidi (P1NP) ja seerumin beeta-C-telopeptidit (b-CTx). Kerran vuodessa annettava 5 mg Zoledronic acid SUN Pharma-annos oli pienentänyt BSAP -arvoa lähtöarvosta merkitsevästi 30 % 12 kk kohdalla, ja 36 kk kohdalla BSAP oli edelleen 28 % alle lähtöarvon. P1NP-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkitsevästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 52 % alle lähtöarvon. B-CTx-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkitsevästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 55 % alle lähtöarvon. Tutkimuksen aikana luun aineenvaihdon merkkiaineet olivat jokaisen vuoden lopussa menopaussia edeltäneissä arvoissa. Toistuva annostelu ei aiheuttanut lisäpudotusta aineenvaihdon merkkiaineisiin.

#### Vaikutus pituuteen

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

#### Toimintarajoitusten esiintymisaika

Lumelääkkeeseen verrattuna Zoledronic acid SUN Pharma vähensi merkitsevästi päiviä, jolloin potilailla esiintyi selkävaurioita johtuvia toiminnanrajoituksia (17,9 päivällä) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa selkävaurion takia (11,3 päivällä). Lumelääkkeeseen verrattuna Zoledronic acid SUN Pharma vähensi merkitsevästi myös päiviä, jolloin potilailla esiintyi luunmurtumista johtuvia toiminnanrajoituksia (vähennettiin 2,9 vrk) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa luunmurtumien takia (vähennettiin 0,5 vrk) (kaikki  $p < 0,01$ ).

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

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

#### Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

Tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuus on esitetty Taulukossa 4.

#### **Taulukko 4 Eri hoitojen vertailu tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuuden suhteen**

Hoitotulos	Zoledronic acid SUN Pharma (N = 1 065) tapahtumaprosentti (%)	Lumelääke (N = 1 062) tapahtumaprosentti (%)	Murtumien määrän absoluuttinen pieneneminen, % (luottamusväli)	Murtumien suhteellisen riskin pieneneminen, % (luottamusväli)
Mikä tahansa kliininen murtuma (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**

Kliininen nikamamurtuma (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Muu kuin nikamamurtuma (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p < 0,05, **p < 0,01 (1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta (2) Kattoi myös rinta- ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat				

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

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

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

#### Vaikutus luun mineraalitiheyteen

HORIZON-RFT-tutkimuksessa Zoledronic acid SUN Pharma-hoito suurensi merkitsevästi lonkan ja reisiluun kaulan luun kokonaism mineraalitiheyttä kaikkina ajankohtina verrattuna lumelääkkeeseen. Zoledronic acid SUN Pharma-hoito johti luun mineraalitiheyden suurenemiseen 5,4 % koko lonkan alueella ja 4,3 % reisiluun kaulan alueella 24 kk:n aikana verrattuna lumelääkkeeseen.

#### Kliininen teho miehillä

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

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

#### Kliininen teho pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvässä osteoporoosissa

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

#### Vaikutus luuntiheyteen (BMD)

Luuntiheyden nousu oli huomattavasti suurempi Zoledronic acid SUN Pharma-hoitoryhmässä lannerangassa ja reisiluunkaulassa 12 kk kohdalla verrattuna risedronaattiin (kaikki p < 0,03). Alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet glukokortikoidia pidempään kuin 3 kuukautta ennen satunnaistamista, Zoledronic acid SUN Pharma lisäsi lannerangan luuntiheyttä 4,06 % ja risedronaatti; 2,71 % (ero keskimäärin: 1,36 %; p < 0,001). Alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet glukokortikoidia 3 kuukautta tai vähemmän ennen satunnaistamista, Zoledronic acid

SUN Pharma lisäsi lannerangan luuntiheyttä 2,6 % ja risedronaatti; 0,64 % (ero keskimäärin: 1,96 %;  $p < 0,001$ ). Tutkimusta ei oltu suunniteltu osoittamaan kliinisten murtumien vähenemistä risedronaattiin verrattuna. Murtumien esiintyvyys oli tsoledronihapon-potilasryhmässä 8 ja risedronaatti-potilasryhmässä 7 ( $p = 0,8055$ ).

### Kliininen teho Pagetin luutaudin hoidossa

Zoledronic acid SUN Pharmaa on tutkittu radiologisesti diagnosoituna yli 30-vuotiailla ensisijaisesti lievää tai keskivaikeaa Pagetin luutautia sairastavilla miehillä ja naisilla (mediaani S-AFOS tutkimuksen alussa 2,6–3,0 kertaa ikään suhteutettu normaalin vaihteluvälin maksimi).

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

6 kuukauden yhdistetyissä tuloksissa Zoledronic acid SUN Pharma ja risedronaattilla oli yhtä suuri laskeva vaikutus kipua ja kivun vaikutusta kuvaaviin parametreihin suhteessa lähtötasoon.

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

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

Luun histologia määritettiin seitsemällä Pagetin luutautia sairastavalla potilaalla kuuden kuukauden hoidon jälkeen annoksella 5 mg tsoledronihappoa. Luubiopsioissa luut osoittautuivat normaaleiksi eikä niissä todettu luunmuodostuksen heikkenemistä eikä mineralisaatiohäiriöitä. Tulokset olivat yhteneväiset luun aineenvaihdunnan normalisoitumista kuvaavien biologisten merkkiaineiden kanssa.

### Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin 5–17-vuotiaita pediatria potilaita, joita hoidettiin glukokortikoideilla ja joilla oli alentunut luun mineraalitiheys (lannerangan luuntiheyden Z-arvo -0,5 tai vähemmän) ja pienienergiainen murtuma / luun haurastumiseen liittyvä murtuma. Tutkimuksessa satunnaistettuun potilasjoukkoon (ITT populaatio) kuului potilaita, jotka sairastivat reumatautien useita eri alatyyppejä, tulehduksellista suolistosairautta tai Duchennen lihasdystrofiaa. Tutkimus suunniteltiin tehtäväksi 92 potilaalla, mutta vain 34 potilasta osallistui tutkimukseen ja satunnaistettiin saamaan yhden vuoden ajan joko tsoledronihappoa infuusiona laskimoon kahdesti vuodessa annoksella 0,05 mg/kg (korkeintaan 5 mg) tai vastaavaa lumelääkettä. Kaikkien potilaiden täytyi saada taustahoitona D-vitamiinia ja kalsiumia.

Tsoledronihapon anto infuusiona johti lannerangan luuntiheyden Z-arvon suurenemiseen lähtötilanteesta (pienimpien neliösummien (LS) eron keskiarvo 0,41) 12 kuukauden kohdalla verrattuna lumelääkkeeseen (95 % lv 0,02; 0,81; 18 potilasta tsoledronihapporyhmässä ja 16 potilasta lumeryhmässä). 12 kk kohdalla havaittiin tsoledronihapporyhmässä luun aineenvaihdunnan kolmen merkkiaineen (PINP, BSAP, NTX) arvon pienentyneen tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) verrattuna lumelääkeryhmään. Luun

kokonaismineraalisällössä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia tsoledronihappoa saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä 6 ja 12 kk kohdalla. Lannerangan luuntiheyden Z-arvoon kohdistuvaa vaikutusta ei todettu 6 hoitokuukauden kohdalla. Ei ole selvää näyttöä siitä, että luuntiheyden muutoksilla olisi yhteys murtumien ehkäisyyn lapsilla, joiden luusto kasvaa.

Tsoledronihappoa saaneessa ryhmässä ei todettu uusia nikamamurtumia, kun taas lumeryhmässä todettiin kaksi uutta murtumaa.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia tsoledronihappoinfuusion jälkeen olivat nivelkipu (28 %), kuume (22 %), oksentelu (22 %), päänsärky (22 %), pahoinvointi (17 %), lihaskipu (17 %), kipu (17 %), ripuli (11 %) ja hypokalsemia (11 %).

Tsoledronihappo-ryhmässä useampi potilas ilmoitti vakavia haittatapahtumia (5 potilasta [27,8 %]) kuin lumelääkeryhmässä (1 potilas [6,3 %]).

Yllä mainitun päätutkimuksen 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa ei havaittu uusia kliinisiä murtumia. Kahdella potilaalla, yksi kummastakin päätutkimuksen hoitoryhmistä (tsoledronihapporyhmä: 1/9, 11,1 % ja lumelääkeryhmä: 1/14, 7,1 %), oli kuitenkin uusia morfometrisiä nikamamurtumia. Uusia turvallisuuslöydöksiä ei ollut.

Näiden tutkimusten perusteella ei pystytä päättelemään pitkän aikavälin turvallisuustietoa tästä potilaspopulaatiosta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Zoledronic acid SUN Pharma-valmisteen käytöstä Pagetin luutaudissa, osteoporoosissa postmenopausaalisilla naisilla joilla on suurentunut murtumien riski, osteoporoosissa miehillä joilla on suurentunut murtumien riski, sekä kliinisten murtumien estossa lonkkamurtuman jälkeen miehillä ja naisilla kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Alla on esitetty 64 potilaan annoksesta riippumattomat farmakokineettiset tulokset, kun tsoledronihappoa 2, 4, 8 ja 16 mg:n oli annettu kerran ja toistuvasti 5- ja 15-minuutin infuusioina.

### Jakautuminen

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

### Eliminaatio

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

Tsoledronihappo ei metaboloitu vaan se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisen 24 tunnin aikana  $39 \pm 16$  % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. Tämä luuhun sitoutuminen on yhteinen ominaisuus kaikille bisfosfonaateille ja on oletettavasti seurausta siitä, että ne ovat rakenteellisesti pyrofosfaatinanalogeja. Kuten muutkin bisfosfonaatit, tsoledronihappo sitoutuu luuhun hyvin pitkäksi aikaa. Luukudoksesta se vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Elimistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta  $5,04 \pm 2,5$  l/h, eikä sukupuoli, ikä, rotu tai paino



vaikuta siihen.

Tsoledronihapon plasman puhdistuman vaihtelu yksilöiden kesken oli 36 % ja yksilön sisällä 34 %. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 % infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut plasman AUC:hen.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

#### Erityisryhmät (ks. kohta 4.2)

##### Munuaisten vajaatoiminta

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Akuutti toksisuus

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

#### Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

#### Lisääntymistoksisuus

Teratogeenisuustutkimuksia on suoritettu kahdella eläinlajilla ihon alle tapahtuvalla annostuksella. Teratogeenisuutta todettiin rotilla  $\geq 0,2$  mg/kg:n annoksilla ja se ilmeni ulkoisina, viskeraalisina ja luuston epämuodostumina. Dystokiaa todettiin alhaisimmalla rotilla testatulla annostasolla (0,01 mg/kg).

Teratogeenisuutta tai alkio/sikiötoksisuutta ei todettu kaniinilla, vaikka emoon kohdistuva toksisuus oli huomattava annostasolla 0,1 mg/kg alentuneen seerumin kalsiumtasojen vuoksi.

### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)  
Natriumsitraatti (E331)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa päästää kosketuksiin kalsiumia sisältävien liuosten kanssa. Zoledronic acid SUN Pharma, ei saa sekoittaa eikä antaa suonsisäisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamattomat injektiopullot: 30 kuukautta

Avaamisen jälkeen: Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 2°C - 8°C tai alle 25°C lämpötilassa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saisi normaalisti olla pidempiä kuin 24 tuntia 2°C-8°C:ssa. Jääkaappikylmän liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpötilaan ennen antoa

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, katso kohta 6.3..

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

100 ml liuosta on pakattu kirkkaisiin tyyppin II natronkalkki-silikalaspulloihin, jotka on suljettu tyyppin I klooributyylilikumitulpilla ja sinetöity irti napsautettavalla alumiinipolypropeenista valmistetulla sinetillä.

Zoledronic acid SUN Pharma 5 mg/100 ml infuusioneste, liuos infuusioliuos toimitetaan:  
1 injektiopullo

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

Vain kertakäyttöön.

Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä värimuutoksia, saa käyttää.

Kylmässä säilytetyn liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Aseptisia tekniikoita on noudatettava infuusion valmistuksen aikana.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

42018

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23/05/2024

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27/07/2024

## **BILAGA I PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDELETSNAMN

Zoledronic acid SUN Pharma 5 mg/100ml infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med 100 ml lösning innehåller 5,33 mg zoledronsyramonohydrat motsvarande 5 mg vattenfri zoledronsyra.

Varje ml av lösningen innehåller 0,0533 zoledronsyramonohydrat motsvarande 0,05 mg vattenfri zoledronsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning, med pH 5,5 till 7,0 och osmolaritet 260-320 mOsm/Kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av osteoporos

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

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

Behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer.

Behandling av Pagets sjukdom hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Patienterna måste vara välhydrerade före administrering av Zoledronic acid SUN Pharma. Detta är särskilt viktigt för äldre ( $\geq 65$  år) och för patienter som får behandling med diuretika.

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med zoledronsyra -administreringen.

#### Osteoporos

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

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

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

#### Pagets sjukdom

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

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

#### Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med kreatininclearance  $\geq$  35 ml/min.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre ( $\geq$  65 år)

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

Pediatrisk population

Zoledronsyra ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år. Det finns inga data tillgängliga för barn under 5 år. Tillgänglig information för barn i åldern 5 till 17 år finns i avsnitt 5.1.

#### Administreringssätt

Intravenös användning.

Zoledronic acid SUN Pharma administreras intravenöst via en infusions slang med luftkammare och ges långsamt med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. För information om infusion av Zoledronic acid SUN Pharma, se avsnitt 6.6.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Njurfunktion

Användning av Zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) på grund av ökad risk för njursvikt i denna grupp.

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

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

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

### Hypokalcemi

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

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

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med zoledronsyra - administreringen. Dessutom, till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att tillägg ges av kalcium motsvarande 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter zoledronsyra - administreringen (se avsnitt 4.2). Patienterna skall informeras om symptomen på hypokalcemi och kontrolleras på lämpligt sätt under tiden denna risk kvarstår. Kontroll av serumkalcium före infusion av zoledronsyra rekommenderas för patienter med Pagets sjukdom.

Svår skelett-och ledsmärta och/eller muskelsmärta vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med bisfosfonater, inklusive zoledronsyra (se avsnitt 4.8).

### Osteonekros i käken (ONJ)

Efter marknads godkännandet har ONJ rapporterats hos patienter som får zoledronsyra (zoledronsyra) mot benskörhet (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdellesioner i munnen. En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell

nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med zoledronsyra hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

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

- Potensen av det läkemedel som hämmar benresorption (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk för parenteral administration) och den kumulativa dosen.
- Cancer, komorbida tillstånd (t ex anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning.
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling mot huvud och hals.
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandproteser, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp, t.ex. tandextraktioner.

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

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

### Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

### Atypiska femurfrakturer

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

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

### Akutfasreaktioner

Akutfasreaktioner eller symptom som uppträtt efter dosering såsom feber, myalgi, influensaliknande symptom, artralgi och huvudvärk har observerats, varav majoriteten inträffade inom 3 dagar efter zoledronsyra-administreringen.

Akutfasreaktioner kan ibland vara allvarliga eller få förlängd duration. Incidensen av symptom som uppträder efter dosering kan reduceras genom intag av paracetamol eller ibuprofen kort efter administrering av zoledronsyra. Det rekommenderas också att skjuta upp behandlingen om patienten är kliniskt instabil på grund av ett akut medicinskt tillstånd och en akutfasreaktion då kan bli



problematisk (se avsnitt 4.8).

### Allmänt

Andra produkter innehållande zoledronsyra som aktiv substans finns tillgängliga för onkologiska indikationer. Patienter som behandlas med zoledronsyra skall inte samtidigt behandlas med sådana produkter eller andra bisfosfonater då den kombinerade effekten av dessa medel är okända.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml injektionsflaska med Zoledronic acid SUN Pharma, dvs. i huvudsak ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier med andra läkemedel har utförts. Zoledronsyra metaboliseras inte systemiskt och påverkar inte humana cytokrom P450-enzymen in vitro (se avsnitt 5.2). Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bortträngnings-interaktioner med läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolik.

Zoledronsyra elimineras genom renal utsöndring. Försiktighet skall iaktas då zoledronsyra administreras tillsammans med läkemedel som har en betydande inverkan på njurfunktionen (t ex aminoglykosider eller diuretika, vilka kan ge dehydrering) (se avsnitt 4.4).

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor

Zoledronsyra rekommenderas inte för kvinnor i fertil ålder. Graviditet

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

#### Amning

Zoledronsyra är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är okänt om zoledronsyra passerar över i bröstmjolk.

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## 4.8 Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

Den totala procenten av patienter, vilka upplevde biverkningar var 44,7 %, 16,7 % och 10,2 % efter respektive den första, andra och tredje infusionen. Incidensen av individuella biverkningar efter den första infusionen var: pyrexia (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensaliknande sjukdom (6,7 %), artralgi (4,8 %) och huvudvärk (5,1 %), se ”akutfasreaktioner” nedan.

### Biverkningstabell

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvensområde enligt MedDRA. Frekvensområden definieras enligt följande vedertagna definition: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1**

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

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

# Observerats hos patienter som samtidigt tagit kortikosteroider

\* Endast vanlig vid Pagets sjukdom.

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

† Rapporterat efter marknadsföring. Beskrivning av valda biverkningar

#### Förmaksflimmer

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

#### Klasseffekter:

Nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra har satts i samband nedsatt njurfunktion, vilket visat sig som försämrad njurfunktion

(dvs ökad halt av serumkreatinin) och i sällsynta fall akut njursvikt. Försämrad njurfunktion har observerats efter administrering av zoledronsyra, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller ytterligare riskfaktorer (t ex hög ålder, cancerpatienter som får kemoterapi, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling, svår dehydrering, etc), av vilka majoriteten erhöll en dos på 4 mg var 3-4:e vecka, men detta har observerats hos patienter efter en engångsdos.

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

#### Hypokalcemi

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

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

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

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

#### Lokal reaktion

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

#### Osteonekros i käken

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

#### Akutfasreaktioner

Den totala procentandelen patienter som rapporterade akutfasreaktioner eller symtom som uppträtt efter administrering av zoledronsyra (inklusive allvarliga fall) är följande (frekvenser hämtat från studien vid behandling av osteoporos efter menopaus): feber (18,1%), myalgi (9,4%), influensaliknande symptom (7,8%), artralgi (6,8%) och huvudvärk (6,5%), varav majoriteten inträffade under de första tre dagarna efter administrering av zoledronsyra. Majoriteten av dessa symtom var av mild till måttlig karaktär och försvann inom tre dagar efter att de började.

Förekomsten av dessa symtom minskade med efterföljande årliga doser av zoledronsyra. Andelen patienter som upplevde biverkningar var lägre i en mindre studie (19,5%, 10,4%, 10,7% efter den första, andra respektive tredje infusionen), där profylax mot biverkningar användes (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:  
Läkemedelsverket Box  
26 751 03 Uppsala [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se),

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets-och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamiska effekter

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

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

Zoledronsyra behandling minskar snabbt benomsättningshastigheten från post-menopausala nivåer med det lägsta värdet för resorptionsmarkörer observerat vid 7 dagar och för bennybildningsmarkörer vid 12 veckor. Därefter stabiliseras benmarkörerna inom det pre-menopausala intervallet. Det sker ingen progressiv minskning av benomsättningsmarkörer med årlig upprepad dosering. Klinisk effekt

#### Vid behandling av post-menopausal osteoporos (PFT)

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

#### Effekt på morfometriska kotfrakturer

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

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

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

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

#### Effekt på höftfrakturer

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

#### Effekt på kliniska frakturer

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

**Tabell 3 Jämförelse av incidensen av viktiga kliniska fraktur- variable r mellan behandlingar under 3 år**

Resultat	Zoledrons yra (N=3 875) händelser (%)	Placebo (N=3 861) händelser (%)	Absolut minskning av frakturhändelser % (CI)	Relativ risk minskning av frakturincidens % (CI)
Övriga kliniska frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23;42)**
Kliniska vertebrala frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63;86)**
Icke - vertebrala frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-värde <0,001, **p-värde <0,0001 (1) Exkluderande finger, tå och ansiktsfrakturer (2) Inklusiva kliniska brösttryggs och kliniska ländryggsfrakturer				

#### Effekt på benmineraltäteten (BMD)

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

#### Benhistologi

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

### Benomsättningmarkörer

Benspecifika alkaliska fosfataser (BSAP), S-N-terminal propeptid av typ I collagen (PNIP) och S- beta-C- telopeptider (b-CTx) värderades i en subgrupp från 517 till 1 246 patienter vid jämna intervall under studien. Behandling med 5 mg zoledronsyra årligen minskade signifikant BSAP med 30 % jämfört med startvärdet vid 12 månader, vilket var 28 % under startvärdet vid 36 månader. PINP var signifikant minskat med 61 % under startvärdet vid 12 månader och var vid 52 % under värdet vid 36 månader. B-CTx var signifikant minskat med 61 % jämfört med startvärdet vid 12 månader och var konstant med 55 % under startvärdet vid 36 månader.

Under hela denna tid var nivån av benomsättningsmarkörerna inom det premenopausala intervallet i slutet av varje år. Upprepad dosering resulterade inte i ytterligare reduktion av benomsättningsmarkörerna.

### Effekten på kroppslängden

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

### Antal dagar med funktionsnedsättning

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

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

Incidensen av kliniska frakturer, inklusive vertebrala-, icke-vertebrala - och höftfrakturer, bedömdes hos 2 127 män och kvinnor i åldern 50-95 år (medelålder 74,5 år) som nyligen (inom 90 dagar) fått en höftfraktur efter lågenergi-trauma, vilka följdes upp i medeltal under 2 år med studiebehandling (Aclasta). Ungefär 42 % av patienterna hade en BMD i lårbenshalsen med en T-score under -2,5 och cirka 45 % av patienterna hade en T-score högre än -2,5. Zoledronsyra administrerades en gång per år, tills dess att åtminstone 211 patienter i studiepopulationen hade bekräftade kliniska frakturer.

Vitamin D nivåerna mättes inte rutinmässigt, men en laddningsdos av vitamin D (50 000 till 125 000 IE peroralt eller via intramuskulär administrering) gavs till majoriteten av patienter 2 veckor före infusion. Alla deltagare erhöll dagligen 1 000 mg till 1 500 mg av elementärt kalcium plus 800 till 1 200 IE av vitamin D tillägg. Nittiofem procent av patienterna fick sin infusion två eller flera veckor efter att deras höftfraktur åtgärdats och mediantiden för infusion var cirka sex veckor efter att höftfrakturen åtgärdats. Den primära effektvariabeln var incidensen av kliniska frakturer under studieperioden.

### Effekt på alla kliniska frakturer

Incidenserna för viktiga kliniska frakturvariabler presenteras i tabell 4.

**Tabell 4 Jämförelse av incidensen för viktiga kliniska frakturvariabler mellan behandlingar**

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

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

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

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

#### Effekt på benmineraltäteten (BMD)

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

#### Kliniska effekter hos män

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

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

#### Klinisk effekt vid osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

Effekten och säkerheten av zoledronsyra vid behandling och prevention av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider undersöktes i en randomiserad, dubbel-blind, stratifierad, aktivt-kontrollerad multicenterstudie med 833 män och kvinnor i åldern 18-85 år (medelålder för män 56,4 år, för kvinnor 53,5 år) behandlade med > 7,5 mg/dag oralt prednison (eller motsvarande). Patienterna stratifierades med hänsyn till durationen av kortikosteroidanvändning före randomisering ( $\leq 3$  månader jämfört med > 3 månader). Studien pågick under ett år. Patienterna randomiserades antingen till zoledronsyra 5 mg engångsinfusion eller till risedronat 5 mg dagligen peroralt under ett år. Alla deltagare behandlades med 1 000 mg elementärt kalcium samt 400 till 1000 IE vitamin D tillägg per dag. Effekt ansågs föreligga om non-inferiority jämfört med risedronat visades sekvensiellt avseende förändringen i procent av BMD i ländryggen vid 12 månader i förhållande till ursprungsvärdena i subgrupperna för behandling respektive prevention. Majoriteten av patienterna fortsatte med kortikosteroider under det år studien pågick.

#### Effekt på benmineraltäteten (BMD)

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

#### Klinisk effekt vid behandling av Pagets sjukdom

Zoledronsyra har studerats på manliga och kvinnliga patienter över 30 år med i första hand mild till



måttlig Pagets bensjukdom (alkalisk fosfatasnivå i serum 2,6–3,0 gånger (median) övre gränsen för det åldersspecifika, normala referensintervallet, vid studiestart) bekräftad med röntgen.

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

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

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

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

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

### Pediatrik population

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes hos pediatrika patienter i åldrarna 5 till 17 år som behandlades med glukokortikoider som hade minskad benmineralitet (BMD Z-score för ländryggen på 0,5 eller mindre) och en lågenergi/ fragilitetsfraktur.

Patientpopulationen som randomiserades i denna studie (ITT-population) inkluderade patienter med flera undertyper av reumatiska tillstånd, inflammatorisk tarmsjukdom eller Duchenne muskeldystrofi. Studien var planerad att inkludera 92 patienter, dock randomiserades endast 34 patienter att få antingen en intravenös infusion två gånger per år av zoledronsyra 0,05 mg/kg (max 5 mg) eller placebo under ett år. Alla patienter var tvungna att ha bakgrundsbehandling av vitamin D och kalcium.

Zoledronsyrainfusion resulterade i en ökning av minsta kvadratmedelvärdet av BMD Z-score för ländryggen på 0,41 i månad 12 i relation till utgångsvärdet jämfört med placebo (95% CI: 0,02, 0,81; 18 respektive 16 patienter). Ingen effekt på BMD Z-score för ländryggen var tydlig efter 6 månaders behandling. Vid månad 12 observerades en statistiskt signifikant reduktion ( $p < 0,05$ ) i tre benomsättningssmarkörer (PINP, BSAP, NTX) i zoledronsyragruppen jämfört med placebogruppen. Inga statistiskt signifikanta skillnader i totalt kropps benmineralinnehåll observerades mellan patienter som behandlades med zoledronsyra jämfört med placebo vid 6 eller 12 månader. Det finns inga tydliga bevis för att det finns en koppling mellan BMD-förändringar och frakturprevention hos barn med växande skelett.

Inga nya kotfrakturer observerades i zoledronsyragruppen jämfört med två nya frakturer i placebogruppen.

De vanligast rapporterade biverkningarna efter infusion av zoledronsyra var artralgi (28%), pyrexia (22%), kräkningar (22%), huvudvärk (22%), illamående (17%), myalgi (17%), smärta (17%), diarré (11%) och hypokalcemi (11%). Fler patienter rapporterade allvarliga biverkningar i zoledronsyragruppen än i placebogruppen (5 [27,8%] patienter jämfört med 1 [6,3%] patient).

I den 12-månader öppna förlängningen av ovannämnda huvudstudie observerades inga nya kliniska frakturer. Emellertid hade två patienter, en i var och en av behandlingsgrupperna i huvudstudien (zoledronsyragrupp: 1/9, 11,1% och placebogrupp: 1/14, 7,1%) nya morfometriska ryggradsfrakturer. Det fanns inga nya fynd gällande säkerhet.

Långsiktiga säkerhetsdata i denna population kan inte fastställas från dessa studier.

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

### Distribution

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

### Eliminering

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

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

### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

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

därför osannolik.

## Speciella patientgrupper (se avsnitt 4.2)

### Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där renalt clearance motsvarar  $75 \pm 33$  % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på  $84 \pm 29$  ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. En liten ökning av  $AUC_{(0-24hr)}$ , cirka 30–40 %, observerades hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Läkemedlet ackumuleras ej vid upprepade doser oavsett njurfunktion. Härav dras slutsatsen att dosjustering av zoledronsyra hos patienter med lätt ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion ner till ett kreatininclearance på 35 ml/min inte är nödvändig. Användning av zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 35$  ml/min) på grund av ökad risk för njursvikt i denna grupp.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Akuttoxicitet

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

### Subkronisk och kronisk toxicitet

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

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

### Reproduktionstoxicitet

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

### Mutagenicitet och karcinogen potential

Zoledronsyra var inte 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 lösningar som innehåller kalcium. Zoledronic acid SUN Pharma får inte blandas eller ges intravenöst med några andra läkemedel

### **6.3 Hållbarhet**

Öppnade injektionsflaskor: 30 månader

Efter öppnande: Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 2°C - 8°C eller under 25°C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C - 8°C. Låt den kylda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 ml lösning är förpackad i genomskinliga glasflaskor av sodakalkglas av typ II, förseglade med typ I-klorobutylgummiproppar och förseglade med flip-off-förseglingar av aluminiumpolypropen.

Zoledronic acid SUN Pharma 5mg/100ml infusionsvätska, lösning tillhandahålls i:  
1 injektionsflaska

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Endast för engångsbruk.

Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning bör användas.

Om den är kyld, låt den kylda lösningen nå rumstemperatur före administrering. Aseptiska tekniker måste följas under beredningen av infusionen.

Eventuellt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala krav

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖRFÖRSÄLJNING**

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

FI-42018  
SE-64312

**9. DATUM FÖRFÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

23/05/2024

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27/07/2024