

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic Acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml infuusiokonsentraattia sisältävä injektiopullo sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 4 mg:aa tsoledronihappoa.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 0,8 mg:aa tsoledronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas ja väritön liuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Vain laskimoon annettavien bisfosfonaattien antoon perehtynyt terveydenhuollon henkilöstö saa määrätä ja antaa potilaille Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta.

Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmisteella hoidettaville potilaille on annettava valmisteen pakkausseloste ja potilaan muistutuskortti.

#### Annostus

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

#### *Aikuiset ja iäkkäät*

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

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

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

## Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito

### *Aikuiset ja iäkkäät*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

#### *Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito:*

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastaville potilaille, joilla on myös vaikea munuaisten vajaatoiminta, Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoitoa voidaan harkita vain hoidon riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli  $> 400$  mikromol/l tai  $> 4,5$  mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia seerumin kreatiniinin ollessa  $< 400$  mikromol/l tai  $< 4,5$  mg/dl (ks. kohta 4.4).

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

Aloitettaessa Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoitoa potilaille, joilla on multippeli myelooma tai kiinteiden kasvainten aiheuttamia metastaattisia luulesioita, seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) pitää määrittää. CLcr on laskettu seerumin kreatiniinista Cockcroft-Gaultin kaavalla. Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoitoa ei suositeta potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr  $< 30$  ml/min. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli  $> 265$  mikromol/l tai  $> 3,0$  mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tsoledronihappotutkimuksiin.

Potilaille, joilla on luumetastaaseja ja ennen hoidon aloittamista lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan seuraavia Zoledronic Acid Fresenius Kabi -annoksia. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr 30–60 ml/min (ks. myös kohta 4.4):

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

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

Hoidon aloituksen jälkeen: seerumin kreatiniini on mitattava ennen jokaista tsoledronihappoannosta ja hoito pitää keskeyttää, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Kliinisissä tutkimuksissa munuaistoiminnan heikentyminen määriteltiin seuraavasti:

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

Kliinisissä tutkimuksissa tsoledronihappohoito aloitettiin uudestaan vain, jos kreatiniiniarvot palautuivat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista (ks. kohta 4.4). Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoito pitää aloittaa uudestaan samalla annoksella, jota annettiin ennen hoidon keskeyttämistä.

### *Pediatriset potilaat*

Tsoledronihapon turvallisuutta ja tehoa 1–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic Acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, joka on edelleen laimennettu 100 ml:aan nestettä (ks. kohta 6.6), pitää antaa vähintään 20 minuuttia kestäväenä kerta-annosinfuusiona laskimoon.

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

#### Pienennettyjen Zoledronic Acid Fresenius Kabi -annosten valmistusohjeet

Vedä ruiskuun tarvittava tilavuus konsentraattia seuraavasti:

- 4,4 millilitraa 3,5 mg:n annosta varten
- 4,1 millilitraa 3,3 mg:n annosta varten
- 3,8 millilitraa 3,0 mg:n annosta varten

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Ruiskuun vedetty määrä infuusiokonsentraattia on edelleen laimennettava 100 ml:lla steriiliä 9 mg/ml (0,9 % w/v) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 % w/v) glukoosiliuosta. Annos pitää antaa vähintään 20 minuutin kestoisena kertainfuusiona laskimoon

Zoledronic Acid Fresenius Kabi -konsentraattia ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältävien infuusionesteiden, kuten Ringer-laktaatin kanssa, ja se pitää antaa kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

#### Yleistä

Ennen Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmisteen antoa potilaat täytyy tutkia riittävän nesteytyksen varmistamiseksi.

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

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

Osteoporoosin ja Pagetin luutaudin hoitoon on olemassa muita zoledronihappoa vaikuttavana aineenaan sisältäviä lääkevalmisteita. Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoitoa saavia potilaita ei samanaikaisesti pidä hoitaa tämänkaltaisilla lääkkeillä tai muilla bisfosfonaateilla, sillä näiden aineiden yhteenlaskettua vaikutusta ei tunneta.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavat potilaat, joilla todetaan heikentynyt munuaisten toiminta, on asianmukaisesti tutkittava, ja harkittava onko Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoidolla saavutettava mahdollinen hyöty suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva riski.

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

Kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaisen tsoledronihapon käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa. Tekijöihin, jotka voivat lisätä munuaisten toimintakyvyn heikkenemisen mahdollisuutta, kuuluvat dehydraatio, todettu munuaisten vajaatoiminta, useat Zoledronic Acid Fresenius Kabi - tai muut bisfosfonaattikäyttökerrat, kuten myös muiden munuaistoksisten lääkevalmisteiden käyttö. Tsoledronihapon aiheuttama munuaisvaurio johtuu luultavasti plasman korkeasta huippupitoisuudesta, joka suurentaa tsoledronihapon intrasellulaarista pitoisuutta ja soluvaurion riskiä. Vaikka riski on pienempi annettaessa 4 mg:n annos tsoledronihappoa 20 minuutin aikana, voi munuaistoiminta silti heikentyä. Munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysiin johtanutta munuaisten toiminnan heikkenemistä on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet 4 mg:n aloitusannoksen tai kerta-annoksen tsoledronihappoa. Seerumin kreatiniiniarvot ovat myös nousseet joillakin potilailla, joille on annettu kroonisesti tsoledronihappoa luustotapahtumien ehkäisemiseksi suositetulla annoksella, tosin harvemmin.

Potilaiden kreatiniinipitoisuudet seerumissa on selvítettävä ennen jokaista Zoledronic Acid Fresenius Kabi -annosta. Aloitettaessa hoitoa potilaille, joilla on luumetastaaseja ja lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjen tsoledronihappoannosten käyttöä. Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoito on keskeytettävä, jos potilaalla hoidon aikana ilmenee merkkejä munuaisten toiminnan heikentymistä. Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoito voidaan aloittaa uudestaan vain, kun seerumin kreatiniiniarvot palautuvat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista.

Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoito pitää aloittaa uudelleen samalla annostuksella kuin ennen hoidon keskeyttämistä.

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Osteonekroosi

##### Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia (ONJ) on raportoitu melko harvoin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta.

Hoidon aloittaminen tai uusiminen tulee siirtää lääketieteellisiä hätätapauksia lukuun ottamatta myöhemmäksi potilailla, joilla on suun pehmytkudoksessa avoimia vaurioita, jotka eivät ole parantuneet.

Potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, suositellaan hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla ja yksilöllistä hyöty-haitta-arviota ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

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

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

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

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

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

#### *Muiden anatomisten osien osteonekroosi*

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

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

#### Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen vakavaa ja ajoittain invalidisoivaa luu-, nivel-, ja/tai lihaskipua on raportoitu tsoledronihappoa kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaan saavilla potilailla.

Kyseisiä tapahtumia on kuitenkin raportoitu harvoin. Oireiden ilmaantumista edeltävä aika vaihteli päivästä useaan kuukauteen hoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla oireet lievenivät hoidon lopettamisen jälkeen. Osalla potilaista oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen joko tsoledronihapolla tai jollakin toisella bisfosfonaatilla.

#### Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä; ensisijaisesti pitkäaikaista bisfosfonaattihoidon osteoporoosiin saavilla potilailla. Tällaisia poikkeuksellisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen sarvennoisen alapuolisen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia ilmenee hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, ja jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurmurtumia, ennen kuin ne viikkojen tai kuukausien kuluessa muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat ovat usein molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidon saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, on harkittava bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä tilanteen arvioinnin ajaksi. Keskeyttämispäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin.

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

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

#### Hypokalsemia

Hypokalsemiaa on raportoitu tsoledronihappohoidon saaneilla potilailla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia haittavaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksien seurauksena. Sairaalahoitoa vaateita

vaikea-asteisia hypokalsemiatapauksia on raportoitu. Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla potilaan henkeä uhkaava (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava, kun Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta annetaan yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalsemiaa, koska näillä valmisteilla saattaa olla synergistinen vaikutus, joka aikaansaa vaikean hypokalsemian (ks. kohta 4.5). Seerumin kalsium tulee mitata ja hypokalsemia korjata ennen Zoledronic Acid Fresenius Kabi -hoidon aloittamista. Potilaille tulee antaa riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisiä.

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

Kliinisissä tutkimuksissa tsoledronihappoa on annettu kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti samaan aikaan yleisesti käytössä olevien syöpälääkkeiden, diureettien, mikrobilääkkeiden ja analgeettien kanssa ilman ilmeisiä kliinisiä yhteisvaikutuksia. Tsoledronihappo ei sitoudu mainittavassa määrin plasman proteiineihin eikä estä ihmisen P450-entsyymejä *in vitro* (ks. kohta 5.2), mutta muodollisia kliinisiä yhteisvaikutus-tutkimuksia ei ole tehty.

Varovaisuuteen on syytä, jos bisfosfonaatteja annetaan yhdessä aminoglykosidien, kalsitoniinin tai loop-diureettien kanssa, koska näillä lääkkeillä voi olla additiivinen vaikutus, jolloin kalsiumpitoisuus seerumissa voi pysyä pienenä pitempään kuin olisi tarpeen (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta yhdessä muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa. Huomiota pitää kiinnittää myös hypomagnesemian kehittymisen riskiin hoidon aikana.

Multipelia myeloomaa sairastavilla potilailla munuaisten vajaatoiminnan riski saattaa olla suurentunut annettaessa Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta yhdessä talidomidin kanssa.

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

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

##### Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Tsoledronihappoa koskevat lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tsoledronihappo äidinmaitoon. Zoledronic Acid Fresenius Kabi on vasta-aiheinen imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto valmisteen turvallisuusprofiilista

Akuutin vaiheen reaktio on yleisesti ilmoitettu haittavaikutus kolmen päivän kuluessa tsoledronihapon tämän valmisteyhteenvetodokumentaation kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaisen annostelun jälkeen. Tämän reaktion oireisiin kuuluvat luukipu, kuume, uupumus, nivelkipu, lihaskipu, kankeus ja artriitti ja sen seurauksena nivelturvotus. Nämä oireet yleensä häviävät parin päivän sisällä (ks. kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista).

Tärkeät identifioidut riskit tsoledronihapon indikaatioiden mukaisessa käytössä ovat seuraavat: Munuaisten vajaatoiminta, leuan osteonekroosi, akuutin vaiheen reaktio, hypokalsemia, eteisvärinä, anafylaksia, interstitiaalinen keuhkosairaus. Näiden jokaisen tunnistetun riskin esiintyvyydet on lueteltu taulukossa 1.

### Taulukkomuodossa esitetty luettelo haittavaikutuksista

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

#### **Taulukko 1**

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

<b><i>Veri ja imukudos</i></b>	
Yleiset:	Anemia
Melko harvinaiset:	Trombosytopenia, leukopenia
Harvinaiset:	Pansytopenia
<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>	
Melko harvinaiset:	Yliherkkyysoireet
Harvinaiset:	Angioneuroottinen eedeema
<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>	
Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt
Harvinaiset:	Sekavuus
<b><i>Hermosto</i></b>	
Yleiset:	Päänsärky
Melko harvinaiset:	Heitehuimaus, poikkeavat tuntoaistimukset, makuhäiriö, heikentynyt tuntoherkkyys, lisääntynyt tuntoherkkyys, vapina, uneliaisuus
Hyvin harvinaiset:	Kouristuskohotukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania (hypokalsemian seurauksena)
<b><i>Silmät</i></b>	
Yleiset:	Konjunktiviitti
Melko harvinaiset:	Näön sumentuminen, silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti) ja silmäkuopan tulehdus
Harvinaiset:	Suonikalvoston tulehdus
Hyvin harvinaiset:	Episkleriitti
<b><i>Sydän</i></b>	
Melko harvinaiset:	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, eteisvärinä, matala verenpaine johtaen pyörtymiseen tai verenkiertokollapsiin
Harvinaiset:	Sydämen harvalyöntisyys, sydämen rytmihäiriöt (hypokalsemian seurauksena)
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>	
Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä, keuhkoputkien supistelu
Harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleiset:	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahalun heikkeneminen
Melko harvinaiset:	Ripuli, ummetus, vatsakipu, ruoansulatushäiriö, suutulehdus, suun kuivuminen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Melko harvinaiset:	Kutina, ihottuma (mukaan lukien punoittava ihottuma ja täpläinen (makulaarinen) ihottuma), lisääntynyt hikoilu
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleiset:	Luukipu, lihaskipu, nivelkipu, laaja-alainen kipu
Melko harvinaiset:	Lihaskouristukset, leuan osteonekroosi
Hyvin harvinaiset:	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) ja muiden anatomisten osien osteonekroosi (mukaan lukien reisiluu ja lonkka)
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleiset:	Munuaisten toiminnan häiriö
Melko harvinaiset:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria, proteinuria
Harvinaiset:	Hankinnainen Fanconin oireyhtymä
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleiset:	Kuume, flunssankaltainen oireyhtymä (johon liittyy väsymys, vilunväreet, huonovointisuus ja punotus)
Melko harvinaiset:	Voimattomuus, perifeerinen turvotus, injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien kipu, ärtyminen, turvotus, kovettuminen), rintakipu, painon nousu, anafylaktinen reaktio/sokki, urtikaria
Harvinaiset:	Akuutin vaiheen reaktion oireina artriitti ja nivelturvotus
<b>Tutkimukset</b>	
Hyvin yleiset:	Hypofosfatemia
Yleiset:	Veren kreatiniini- ja urea-arvojen nousu, hypokalsemia
Melko harvinaiset:	Hypomagnesemia, hypokalemia
Harvinaiset:	Hyperkalemia, hypernatremia

#### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

##### Munuaistoiminnan heikentyminen

Tsoledronihapon valmisteyhteenvedon kohtien 4.1 ja 4.2 mukaiseen käyttöön on liittynyt raportteja munuaisten toimintahäiriöistä. Tsoledronihapon rekisteröintitutkimuksissa tutkittiin luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisyä luustoon levinneen syövän osalta. Kerättyjen turvallisuustietojen poolatussa analyysissä tsoledronihapon epäiltyjen munuaistoiminnan heikentymisen haittatapahtumien (haittavaikutuksia) esiintymistiheys oli seuraava: multippeli myelooma (3,2 %), prostatasyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkasyöpä ja muut kiinteät kasvaimet (3,2 %). Tekijöitä jotka saattavat nostaa todennäköisyyttä munuaistoiminnan heikentymisestä ovat kuivuminen, ennestään esiintynyt munuaisten toimintahäiriö, useat tsoledronihapon tai muiden bisfosfonaattien hoitokäytöt, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö tai infuusioajan lyhentäminen alle suositusten. Ensimmäisen 4 mg:n tsoledronihappoannoksen tai yhden annoksen jälkeen on ilmoitettu potilailla munuaistoiminnan huononeminen, eteneminen munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysiin (ks. kohta 4.4).

##### Leuan osteonekroosi



Potilailla, jotka ovat olleet enimmäkseen syöpäpotilaita ja jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta, on raportoitu luun osteonekroositapauksia (ks. kohta 4.4). Moni näistä potilaista sai myös kemoterapiaa ja kortikosteroidihoidoa, ja heillä oli merkkejä paikallisesta infektiosta, mukaan lukien osteomyeliitti. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammasleikkauksen jälkeen.

#### Eteisvärinä

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

#### Akuutin vaiheen reaktio

Tämä häiritsevä vaikutus koostuu monen oireen yhdistelmästä, joka sisältää kuumetta, myalgiaa, päänsärkyä, raajakipuja, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nivelkipuja sekä artriittia ja sen seurauksena nivelturvotusta. Aika oireiden ilmaantumiseen on  $\leq 3$  päivää tsoledronihappo-infuusion jälkeen (kohtien 4.1 ja 4.2 mukaan käytettynä). Reaktiota voidaan myös kuvata ”flunssankaltaisiksi” tai ”annoksen jälkeisiksi” oireiksi.

#### Epätavalliset reisiluun murtumat

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

Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

#### Hypokalsemiaan liittyvät häiritsevät vaikutukset

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

#### Epäillyistä häiritsevä vaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häiritsevä vaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

Hypokalsemian kehittyessä on potilaalle klinisen tilan niin vaatiessa annettava kalsiumglukonaattia infuusiona suoneen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

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

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

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

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

**Taulukko 2:** Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpäpotilaat)

	<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luun sädehoito</u>	
	Tsoledroni-	Lumelääke	Tsoledroni-	Lumelääke	Tsoledroni-	Lumelääke

	happo 4 mg		happo 4 mg		happo 4 mg	
n	214	208	214	208	214	208
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	38	49	17	25	26	33
p-arvo	0,028		0,052		0,119	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	488	321	NR	NR	NR	640
p-arvo	0,009		0,020		0,055	
Luustosairastuvuus	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-arvo	0,005		0,023		0,060	
Riskin pieneneminen sairastaa useita tapahtumia** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,002		NA		NA	

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

**Taulukko 3:** Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (potilaat, joilla on muita kiinteitä kasvaimia kuin rintatai eturauhassyöpä)

	<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luun sädehoito</u>	
	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke	Tsoledronihappo 4 mg	Lumelääke
n	257	250	257	250	257	250
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	39	48	16	22	29	34
p-arvo	0,039		0,064		0,173	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	236	155	NR	NR	424	307
p-arvo	0,009		0,020		0,079	
Luustosairastuvuus	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-arvo	0,012		0,066		0,099	
Riskin pieneneminen sairastaa useita tapahtumia** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,003		NA		NA	

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

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

**Taulukko 4:** Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (rintasyöpä- ja multippeli myeloomapotilaat)

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

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

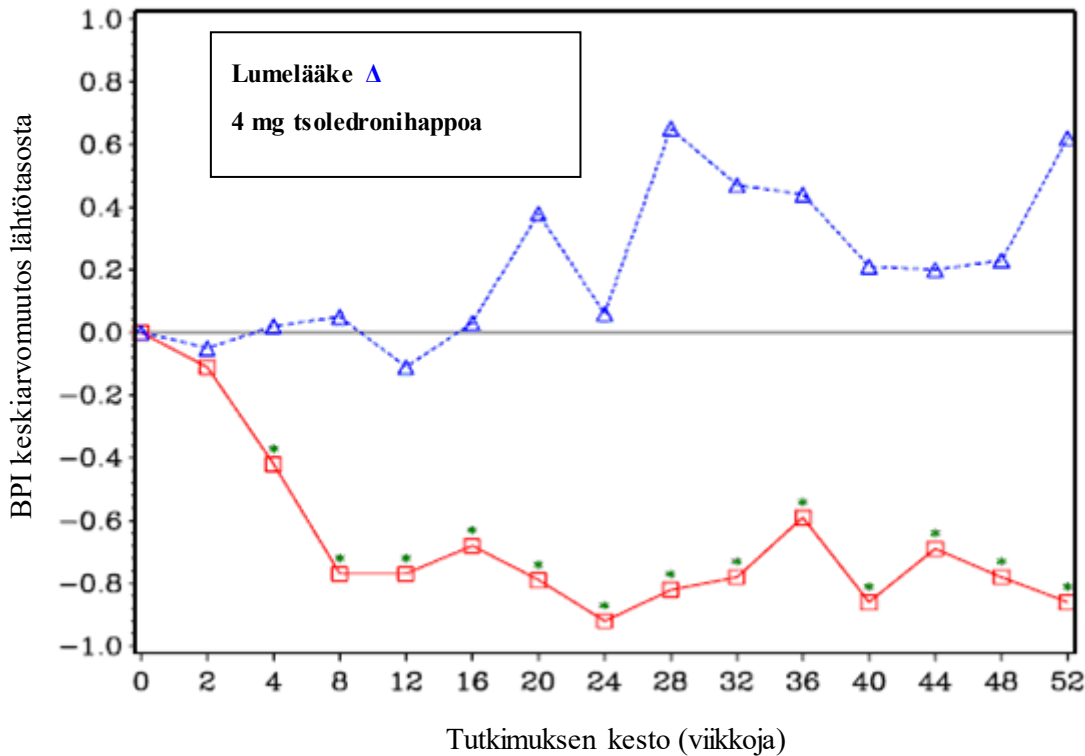
TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

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

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

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

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



#### Kliinisten tutkimusten tulokset koskien kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoitoa

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

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

**Taulukko 5:** Täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus eri päivinä kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevien tutkimusten yhdistetyssä analyysissä

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

\* p-arvot pamidronaattiin nähden.

Veren kalsiumpitoisuuden normalisoitumiseen kuluvan ajan mediaani oli 4 päivää. Mediaaniaika relapsiin (albumiinin suhteen korjatun seerumin kalsiumpitoisuuden nousu uudelleen arvoon

$\geq 2,9$  mmol/l) oli 30–40 päivää tsoledronihappohoitoa saaneilla ja 17 päivää 90 mg pamidronaattia saaneilla potilailla ( $p = 0,001$  tsoledronihappoa 4 mg ja  $p = 0,007$  tsoledronihappoa 8 mg saaneiden potilaiden ryhmässä). Mainittujen kahden tsoledronihappoannosten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

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

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

#### Pediatriiset potilaat

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

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

Tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli lannerangan luuntiheyden (BMD) prosentuaalinen muutos lähtötilanteeseen nähden 12 kk hoidon jälkeen. Tutkimuksen asetelma ei ollut riittävän vahva jotta pystyttäisiin vahvistamaan tsoledronihapon kliinisiä etuja BMD:n suhteen. Erityisesti ei ollut selkeää tehonäyttöä murtumien tai kivun esiintyvyyteen. Vaikeaa *osteogenesis imperfectaa* sairastavista potilaista alaraajojen pitkien luiden murtumahaittoja ilmoitettiin noin 24 %:lla (reisiluu) ja 14 %:lla (sääriluu) tsoledronihappohoitoa vs. 12 %:lla ja 5 %:lla pamidronaattihoitoa, taudin tyypistä ja murtumien syystä riippumatta. Murtumien kokonaisilmaantuvuus oli verrattavissa tsoledronaattihoitoa ja pamidronaattihoitoa saavilla potilailla: 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Murtumariskin tulkintaa vaikeuttaa se, että vaikeaa *osteogenesis imperfectaa* sairastavilla esiintyy yleisesti murtumia itse tautiprosessin vuoksi.

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

**Taulukko 6:** Vaikeaa *osteogenesis imperfectaa* sairastavilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset<sup>1</sup>

<b>Hermosto</b>	
Yleiset:	Päänsärky
<b>Sydän</b>	
Yleiset:	Takykardia
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset:	Nenänielutulehdus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	

Hyvin yleiset:	Oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	Vatsakipu
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleiset:	Raajojen kipu, nivelkipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleiset:	Kuume, väsymys
Yleiset:	Akuutin vaiheen reaktiot, kipu
<b>Tutkimukset</b>	
Hyvin yleiset:	Hypokalsemia
Yleiset:	Hypofosfatemia

<sup>1</sup> Haittavaikutuksia, joiden esiintyvyyksiheys oli < 5 %, arvioitiin lääketieteellisesti, ja kävi ilmi, että nämä tapaukset olivat yhdenmukaiset kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaisesti käytetyn tsoledronihapon hyvin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Vaikeaa *osteogenesis imperfecta* sairastavilla pediatriisilla potilailla tsoledronihappohoitoon näyttää liittyvän pamidronaattihoitoa suurempi akuutin vaiheen reaktioiden, hypokalsemian ja selittämättömän takykardian riski, mutta tämä eroavaisuus pieni seuraavien infuusioiden jälkeen.

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

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

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

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se häviää nopeasti kahdessa vaiheessa verenkierrosta; puoliintumisajat ovat  $t_{1/2\alpha}$  0,24 ja  $t_{1/2\beta}$  1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso, ja terminaalinen puoliintumisaika  $t_{1/2\gamma}$  on 146 tuntia. Joka 28. päivä tapahtuneessa toistoannostelussa tsoledronihapon ei havaittu kumuloituvan plasmassa. Tsoledronihappo ei metaboloidu, ja se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisten 24 tunnin aikana  $39 \pm 16$  % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. Luukudoksesta lääke vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Elimistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta  $5,04 \pm 2,5$  l/h, eivätkä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi infuusion lopussa saavutettavaa tsoledronihappopitoisuutta 30 %:lla, mutta se ei vaikuttanut AUC-arvoon. Valmisteen antaminen 20 minuutin kestoisena infuusiona aikaansaa hyväksyttävän huippupitoisuuden plasmassa ilman, että munuaistoksisuuden riski kasvaa. Tsoledronihapon farmakokineettisten tunnuslukujen vaihtelu potilaiden kesken oli suuri, kuten muillakin bisfosfonaateilla.

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

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

*In vitro* -tutkimuksessa tsoledronihapolla oli alhainen affiniteetti ihmisen veren sellulaarisiiin komponentteihin (keskimääräinen veren ja plasman konsentraatioiden suhde oli 0,59 konsentraatioiden vaihteluvälin ollessa 30–5 000 ng/ml). Plasman proteiineihin sitoutuminen on vähäistä sitoutumattoman tsoledronihappo-osuuden vaihdellessa 60 %:sta 77 %:iin tsoledronihappopitoisuuksilla 2 ng/ml ja 2 000 ng/ml.

#### Erityisryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

Rajalliset farmakokineettiset tiedot vaikeaa *osteogenesis imperfecta* sairastavien lasten osalta viittaavat siihen, että tsoledronihapon farmakokinetiikka on 3–17-vuotiailla lapsilla samankaltainen kuin samansuuruisia annoksia (mg/kg) käyttävillä aikuisilla. Ikä, paino, sukupuoli ja kreatiniinipuhdistuma eivät nähtävästi vaikuta systeemiseen tsoledronihappoaltistukseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Akuutti toksisuus

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

#### Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

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

#### Lisääntymistoksisuus

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

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Natriumsitraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi Zoledronic Acid Fresenius Kabi -infuusiokonsentraattia, liuosta varten saa laimentaa ainoastaan 9 mg/ml (0,9 % w/v) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 % w/v) glukoosiliuoksella.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältävien infuusionesteiden, kuten Ringer-laktaatin kanssa, ja se pitää antaa kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Laimentamisen jälkeen: Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti 2 °C–8 °C:ssa. Mikrobiologisesti kannalta laimennettu infuusioneste pitää käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C. Jos liuosta säilytetään jääkapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

Väritön polypropeenimuovinen injektio pullo, jossa bromobutyylimikmitulppa, alumiinikorkki ja muovinen repäistävä kansi.

Pakkauskoost: 1, 4 tai 10 injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ennen antoa yhdestä injektio pullosta ruiskuun vedetty 5,0 ml:n tilavuus (tai muu tarvittava tilavuus) infuusiokonsentraattia on laimennettava 100 ml:lla kalsiumitonta infuusioliuosta (9 mg/ml [0,9 % w/v] natriumkloridi- tai 50 mg/ml [5 % w/v] glukoosiliuosta) ennen antoa

Lasipulloja samoin kuin erityyppisiä polyvinyylikloridista, polyetyleenistä ja polypropyleenistä valmistettuja infuusiopusseja (joissa oli 9 mg/ml [0,9 % w/v] natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml [5 % w/v] glukoosiliuosta) käyttäen tehdyissä tutkimuksissa ei todettu yhteensopimattomuutta Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmisteen kanssa.

Lisätietoja Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmisteen käsittelystä, myös valmistusohjeet alennettuihin annoksiin, on annettu kohdassa 4.2.

Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin. Vain kertakäyttöön.

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

Hoitoalan ammattilaisen on otettava huomioon, että käyttämätöntä Zoledronic Acid Fresenius Kabi -valmistetta ei saa hävittää paikallisen viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Fresenius Kabi AB  
SE-751 74 Uppsala  
Ruotsi

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

29891

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.12.2012

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.9.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic Acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 4 mg zoledronsyra (som monohydrat).

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar och färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i skelettet eller tumörinducerad hyperkalcemi) hos vuxna patienter med cancer som har sitt ursprung i skelettet eller med avancerad cancer som spritt sig till skelettet.
- Behandling av vuxna patienter med tumörinducerad hyperkalcemi.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Zoledronic Acid Fresenius Kabi får endast förskrivas och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av administrering av intravenösa bisfosfonater.

Bipacksedeln och påminnelsekortet skall lämnas till patienter som behandlas med Zoledronic Acid Fresenius Kabi.

##### Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med cancer som har sitt ursprung i skelettet eller med avancerad cancer som spritt sig till skelettet

*Vuxna och äldre patienter*

Den rekommenderade dosen vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med cancer som har sitt ursprung i skelettet eller med avancerad cancer som spritt sig till skelettet är 4 mg zoledronsyra var tredje till fjärde vecka.

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

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

## Behandling av tumörinducerad hyperkalcemi (TIH)

### *Vuxna och äldre patienter*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

#### *Behandling av tumörinducerad hyperkalcemi:*

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

#### *Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med cancer som har sitt ursprung i skelettet eller med avancerad cancer som spritt sig till skelettet:*

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

Hos patienter med skelettmetastaser som före initiering av behandling har mild till måttligt nedsatt njurfunktion, vilket för denna patientkategori definierades som CLcr  $30$ - $60$  ml/min, rekommenderas följande dos av Zoledronic Acid Fresenius Kabi (se också avsnitt 4.4):

<b>Kreatininclearance vid start (ml/min)</b>	<b>Zoledronic Acid Fresenius Kabi rekommenderad dos*</b>
$> 60$	$4,0$ mg zoledronsyra
$50$ - $60$	$3,5$ mg* zoledronsyra
$40$ - $49$	$3,3$ mg* zoledronsyra
$30$ - $39$	$3,0$ mg* zoledronsyra

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

Efter initiering av behandling bör serumkreatinin kontrolleras innan varje dos av Zoledronic Acid Fresenius Kabi administreras och uppehåll skall göras i behandlingen om njurfunktionen försämras. I de kliniska studierna definierades en försämring av njurfunktionen enligt följande:

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

I de kliniska studierna återupptogs behandlingen med zoledronsyra endast när kreatininnivåerna hade återgått till inom  $10$  % av utgångsvärdet (se avsnitt 4.4). Behandlingen med Zoledronic Acid Fresenius Kabi skall återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för zoledronsyra för barn i åldern  $1$  år till  $17$  år har inte ännu fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

## Administreringssätt

### *Intravenös användning.*

Zoledronic Acid Fresenius Kabi  $4$  mg/ $5$  ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, utspädd med  $100$  ml (se avsnitt 6.6), skall ges som intravenös engångsdos under åtminstone  $20$  minuter.

Hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen rekommenderas reducerade doser av Zoledronic Acid Fresenius Kabi (se avsnitt ”Dosering” ovan och avsnitt 4.4).

#### Instruktioner för beredning av reducerade doser av Zoledronic Acid Fresenius Kabi

Dra upp i en spruta en lämplig volym av koncentratet som behövs enligt nedan:

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

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Den uppdragna volymen av koncentratet skall spädas med 100 ml steril 9 mg/ml natriumkloridlösning (0,9 % w/v) eller 50 mg/ml (5 % w/v) glukoslösning. Dosen bör administreras som engångsdos under åtminstone 20 minuter i form av en intravenös infusion.

Zoledronic Acid Fresenius Kabi koncentrat får inte blandas med kalcium eller infusionslösningar innehållande andra divalenta katjoner såsom Ringerlaktatlösning utan skall administreras som en intravenös engångsdos i en separat infusions slang.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra bisfosfonater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Patienter måste undersökas innan Zoledronic Acid Fresenius Kabi administreras för att säkerställa att de är tillräckligt hydrerade.

Övervätskning skall undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

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

Det finns andra läkemedel som innehåller zoledronsyra som verksamt ämne med indikationerna benskörhet och Pagets bensjukdom. Patienter som behandlas med Zoledronic Acid Fresenius Kabi bör inte behandlas samtidigt med något annat läkemedel som innehåller zoledronsyra eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel är okända.

#### Njurinsufficiens

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

I beslutet att förebygga skelettrelaterade händelser hos patienter med skelettmetastaser skall hänsyn tas till att effekten av behandlingen sätter in efter 2-3 månader.

Zoledronic Acid Fresenius Kabi använd enligt anvisning i avsnitt 4.1 och 4.2, har satts i samband med rapporter angående minskad njurfunktion. Faktorer som kan öka risken för njurförsämring inkluderar dehydrering, sedan tidigare nedsatt njurfunktion, flera behandlingscykler med Zoledronic Acid

Fresenius Kabi och andra bisfosfonater, liksom användning av andra nefrotoxiska läkemedel. Utveckling av njurskada associerad med zoledronsyra kan ha samband med höga koncentrationer i plasma vilket ökar den intracellulära koncentrationen av zoledronsyra och risken för skada på cellerna. Även om risken minskar då zoledronsyra administreras i dosen 4 mg under 20 minuter kan försämring av njurfunktionen ändå inträffa. Försämrad njurfunktion, utveckling till njursvikt och dialys har rapporterats hos patienter efter den initiala dosen eller en engångsdos på 4 mg zoledronsyra. Ökning av serumkreatinin förekommer också hos vissa patienter vid kronisk administrering av zoledronsyra vid rekommenderade doser för att förebygga skelettrelaterade händelser, även om detta förekommer mer sällan.

Patienter ska kontrolleras med avseende på serumkreatinin före varje dos av Zoledronic Acid Fresenius Kabi. Vid start av behandling av patienter med skelettmetastaser och samtidig mild till måttlig njurnedsättning rekommenderas lägre doser av Zoledronic Acid Fresenius Kabi. För patienter som utvecklar försämrad njurfunktion under behandlingen skall uppehåll göras i behandlingen med Zoledronic Acid Fresenius Kabi. Behandlingen med Zoledronic Acid Fresenius Kabi skall endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet.

Behandlingen med Zoledronic Acid Fresenius Kabi skall återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

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

#### Leverinsufficiens

Då det endast finns begränsade kliniska data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan inga speciella rekommendationer ges för denna patientkategori.

#### Osteonekros

##### Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats som mindre vanligt förekommande i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått Zoledronic Acid Fresenius Kabi.

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen, förutom vid medicinska nödsituationer.

En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med bisfosfonater hos patienter med samtida riskfaktorer.

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

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

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Zoledronic Acid Fresenius Kabi. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras endast efter noggrant övervägande och bör undvikas i nära anslutning till zoledronsyraadministrering.

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

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

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

### *Osteonekros i andra kroppsdelar*

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

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

### Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som behandlats med zoledronsyra enligt anvisning i avsnitt 4.1 och 4.2, har det efter marknadsintroduktionen rapporterats svåra skelett-, led- och/eller muskelsmärter, vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning. Emellertid har sådana rapporter varit få. Tiden till symtomuppkomst varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. De flesta patienter fick symtomlindring efter att behandlingen avbrutits. En del av patienterna fick återfall av symtomen då zoledronsyra eller annan bisfosfonat återinsattes.

### Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med 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 femurskaflet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta/riskbedömning.

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

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

### Hypokalcemi

Hypokalcemi har rapporterats hos patienter som behandlats med zoledronsyra. Hjärtarytmier och neurologiska biverkningar (inklusive konvulsioner, hypestesi och tetani) har rapporterats sekundärt till följd av svår hypokalcemi. Uttalad hypokalcemi som krävt sjukhusvård har rapporterats. I vissa fall kan livshotande hypokalcemi uppträda (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas när Zoledronic Acid Fresenius Kabi administreras tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka hypokalcemi då de kan ha en synergisk effekt vilket kan leda till svår hypokalcemi (se avsnitt 4.5) Serumkalcium skall kontrolleras och hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med Zoledronic Acid Fresenius Kabi inleds. Patienter skall erhålla adekvat tillägg av kalcium och vitamin D.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I kliniska studier har zoledronsyra administrerats enligt anvisning i avsnitt 4.1 och 4.2 samtidigt med vanligt förekommande cancerläkemedel, diuretika, antibiotika och analgetika utan att interaktioner av klinisk betydelse har uppträtt. Zoledronsyra uppvisar ingen märkbar bindning till plasmaproteiner och inhiberar inte humana P450-enzymen *in vitro* (se avsnitt 5.2), men inga formella kliniska interaktionsstudier har utförts.

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

Försiktighet skall iakttagas när Zoledronic Acid Fresenius Kabi används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel. Möjligheten att hypomagnesemi kan utvecklas under behandlingen bör också uppmärksammas.

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

Försiktighet skall iakttagas när Zoledronic Acid Fresenius Kabi administreras med antiangiogena läkemedel eftersom en ökad incidens av osteonekros i käken har observerats hos patienter som behandlas med dessa läkemedel samtidigt.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

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

### Amning

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

### Fertilitet

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

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

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

## 4.8 Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

Inom tre dagar efter administrering av zoledronsyra enligt anvisning i avsnitt 4.1 och 4.2, har en akutfasreaktion ofta rapporterats, med symtom inkluderande skelettsmärta, feber, trötthet, artralgi, myalgi, stelhet och artrit med påföljande ledsvullnad. Dessa symtom är vanligen övergående inom några dagar (se Beskrivning av vissa biverkningar).



Följande är de viktiga identifierade riskerna med zoledronsyra inom de godkända indikationerna: nedsatt njurfunktion, osteonekros i käken, akutfasreaktion, hypokalcemi, förmaksflimmer, anafylaxi, interstitiell lungsjukdom. Frekvenserna för var och en av dessa identifierade risker visas i tabell 1.

#### Lista med biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, uppräknade i tabell 1, har sammanställts från kliniska studier och rapporter efter marknadsintroduktionen, huvudsakligen kronisk behandling med 4 mg zoledronsyra:

#### **Tabell 1**

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

<b><i>Blodet och lymfsystemet</i></b>	
Vanliga:	Anemi
Mindre vanliga:	Trombocytopeni, leukopeni
Sällsynta:	Pancytopeni
<b><i>Immunsystemet</i></b>	
Mindre vanliga:	Överkänslighetsreaktioner
Sällsynta:	Angioneurotiska ödem
<b><i>Psykiska störningar</i></b>	
Mindre vanliga:	Ångest, sömnstörningar
Sällsynta:	Förvirring
<b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b>	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel, parestesi, dysguesi, hypestesi, hyperestesi, diarrningar, somnolens
Mycket sällsynta:	Konvulsioner, hypestesi och tetani (sekundärt till hypokalcemi)
<b><i>Ögon</i></b>	
Vanliga:	Konjunktivit
Mindre vanliga:	Dimsyn, sklerit och orbital inflammation
Sällsynta:	Uveit
Mycket sällsynta:	Episklerit
<b><i>Hjärtat</i></b>	
Mindre vanliga:	Hypertoni, hypotension, förmaksflimmer, hypotension ledande till synkopé eller cirkulationskollaps
Sällsynta:	Bradykardi, hjärtarytmi (sekundärt till hypokalcemi)
<b><i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i></b>	
Mindre vanliga:	Dyspné, hosta, bronkkonstriktion
Sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom
<b><i>Magtarmkanalen</i></b>	
Vanliga:	Illamående, kräkningar, minskad aptit
Mindre vanliga:	Diarré, förstoppning, buksmärta, dyspepsi, stomatit, muntorrhet
<b><i>Hud och subkutan vävnad</i></b>	
Mindre vanliga:	Klåda, utslag (inklusive erytematösa och fläckvisa utslag), ökad svettning
<b><i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i></b>	
Vanliga:	Värk i skelettet, muskelvärk, ledvärk, generell smärta
Mindre vanliga:	Muskelkramper, osteonekros i käken
Mycket sällsynta:	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)

	och i andra kroppsdelar (inklusive lårben och höft)
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga:	Njursvikt
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, hematuri, proteinuri
Sällsynta:	Förvärvat Fanconis syndrom
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>	
Vanliga:	Feber, influensaliknande syndrom (inklusive trötthet, frossa, sjukdomskänsla och rodnad)
Mindre vanliga:	Asteni, perifera ödem, reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, irritation, svullnad, skleros), bröstsmärta, viktökning, anafylaktisk reaktion/chock, urtikaria
Sällsynta:	Artrit och ledsvullnad som ett symtom på akutfasreaktion
<b>Undersökningar</b>	
Mycket vanliga:	Hypofosfatemi
Vanliga:	Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi
Mindre vanliga:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi

### Beskrivning av vissa biverkningar

#### Nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra använd enligt anvisning i avsnitt 4.1 och 4.2 har associerats med rapporter om nedsatt njurfunktion. I en poolad analys av säkerhetsdata från kliniska studier på zoledronsyra för förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med cancer som spritt sig till skelettet, var frekvensen av biverkningen nedsatt njurfunktion som misstänks vara relaterade till zoledronsyra enligt följande: multipelt myelom (3,2 %), prostatacancer (3,1 %), bröstcancer (4,3 %), lung- och andra solida tumörer (3,2 %). Faktorer som kan öka risken för nedsatt njurfunktion inkluderar dehydrering, redan existerande nedsatt njurfunktion, upprepade behandlingscykler med zoledronsyra eller andra bisfosfonater, liksom samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel eller kortare infusionstider än rekommenderat. Försämrad njurfunktion, progress mot njursvikt samt dialys har rapporterats hos patienter efter initial dos eller engångsdos av 4 mg zoledronsyra (se avsnitt 4.4).

#### Osteonekros i käken

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

#### Förmaksflimmer

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

#### Akutfasreaktion

Denna biverkan består av en samling av symtom som inkluderar feber, myalgi, huvudvärk, smärta i extremiteter, illamående, kräkningar, diarré, artralgi och artrit med påföljande ledsvullnad. Tillslagstiden är  $\leq 3$  dagar efter infusion av zoledronsyra (enligt anvisning i avsnitt 4.1 och 4.2) och reaktionen kallas också ”influensaliknande” eller ”post-dos”-symtom.

### Atypiska femurfrakturer

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

### Hypokalcemirelaterade biverkningar

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08.

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

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

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

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

Kliniska studieresultat vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med cancer som har sitt ursprung i skelettet eller med avancerad cancer som spritt sig till skelettet

I den första, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien jämfördes zoledronsyra 4 mg med placebo vid prevention av skelettrelaterade händelser (SRE) hos prostatacancerpatienter.

Zoledronsyra 4 mg reducerade signifikant andelen patienter som drabbades av åtminstone en SRE, fördröjde mediantiden till första SRE med mer än 5 månader samt minskade den årliga incidensen av händelser per patient dvs. skelettmorbiditeten. Analys av multipla händelser visade 36 % riskreduktion i utveckling av SRE hos gruppen som fick zoledronsyra 4 mg jämfört med placebogruppen. Patienter som fick zoledronsyra 4 mg rapporterade mindre ökning av smärta än de som fick placebo, och skillnaden nådde signifikans vid 3, 9, 21 och 24 månader. Färre patienter som fick zoledronsyra 4 mg fick patologiska frakturer. Behandlingseffekterna var mindre uttalade hos patienter med blastiska lesioner. Effektsresultaten summeras i tabell 2.

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

**Tabell 2:** Effektsresultat (patienter med prostatacancer som får hormonbehandling)

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

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

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

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämplig

SRE Skelettrelaterad händelse

TIH Tumörinducerad hyperkalcemi

**Tabell 3:** Effektsresultat (solida tumörer andra än prostata- eller bröstcancer)

	Varje SRE (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250

	<u>Varje SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	Zoledron-syra 4 mg	Placebo	Zoledron-syra 4 mg	Placebo	Zoledron-syra 4 mg	Placebo
Andelen patienter med SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-värde	0,039		0,064		0,173	
Mediantid till SRE (dagar)	236	155	NR	NR	424	307
p-värde	0,009		0,020		0,079	
Skelettmorbidity	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-värde	0,012		0,066		0,099	
Riskreduktion av förekomsten av multipla händelser** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,003		NA		NA	

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

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

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämplig

SRE Skelettrelaterad händelse

TIH Tumörinducerad hyperkalcemi

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

**Tabell 4:** Effektergebnat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)

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

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

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

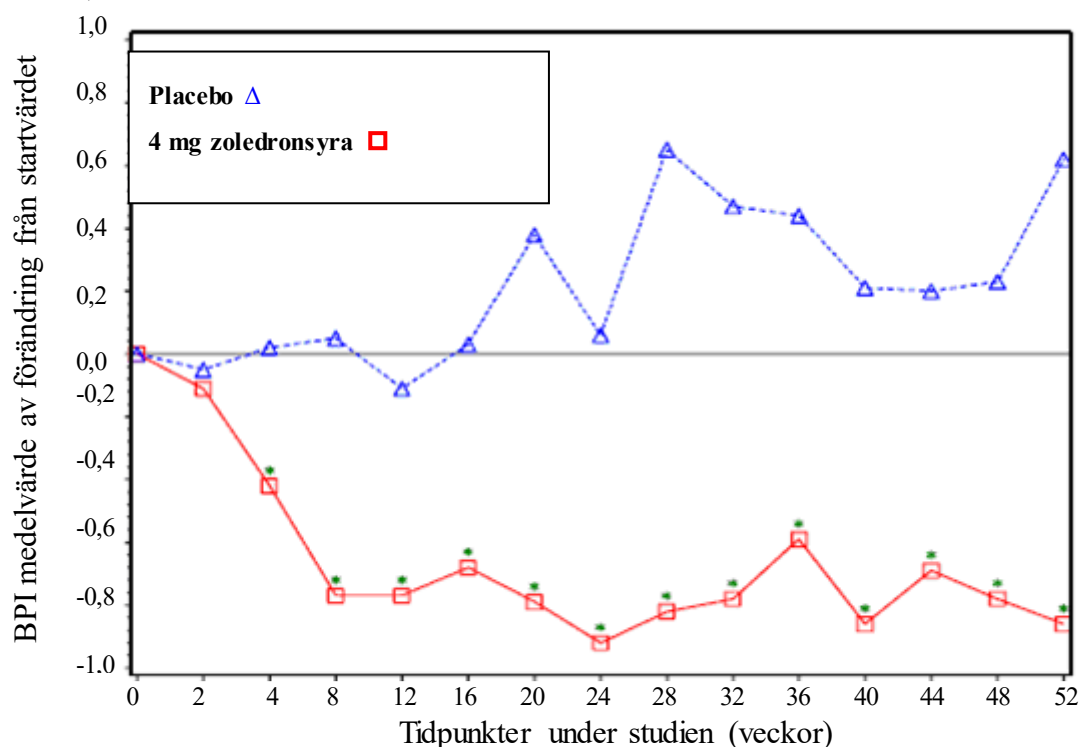
NR	Ej uppnådd
NA	Ej tillämplig
SRE	Skelettrelaterad händelse
TIH	Tumörinducerad hyperkalcemi

Zoledronsyra 4 mg studerades också i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie på 228 patienter med dokumenterade skelettmetastaser från bröstcancer för att utvärdera effekten av 4 mg zoledronsyra på SRE-kvoten, beräknad som det totala antalet SRE (exkluderande hyperkalcemi och justerat för tidigare fraktur), dividerat med den totala riskperioden. Patienterna fick antingen 4 mg zoledronsyra eller placebo var fjärde vecka under ett år. Patienterna var jämnt fördelade mellan den zoledronsyrabehandlade gruppen och placebogruppen.

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

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

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



#### Kliniska studieresultat vid behandling av TIH

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

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

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

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

\*p-värdena anges i förhållande till pamidronat.

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

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

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

#### Pediatrik population

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

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

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

Typen av biverkningar som har observerats i denna population liknande de som tidigare setts hos vuxna med avancerade maligniteter som involverar benvävnaden (se avsnitt 4.8). Biverkningarna är

ordnade efter frekvenser och presenteras i tabell 6. Följande klassifikation används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 6:** Biverkningar som observerats hos barn med svår *osteogenesis imperfecta*<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Biverkningar med frekvens under 5 % värderades medicinskt och det visades att dessa fall stämde överens med den väletablerade säkerhetsprofilen för zoledronsyra använd enligt anvisning i avsnitt 4.1 och 4.2 (se avsnitt 4.8).

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensprodukten innehållande zoledronsyra, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av tumörinducerad hyperkalcemi och förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med cancer som har sitt ursprung i skelettet eller med avancerad cancer som spritt sig till skelettet (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 med skelettmetastaser genererade följande farmakokinetiska data, vilka konstaterades vara oberoende av dos:

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

Intravenöst administrerad zoledronsyra elimineras under tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med  $\alpha$ - och  $\beta$ -halveringstider på 0,24 respektive 1,87 timmar, följt av en lång elimineringsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar. Det skedde ingen ackumulering av zoledronsyra i plasma efter flergångsdoser av zoledronsyra givet var 28:e dag. 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. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras



via njurarna. Totalt clearance är  $5,04 \pm 2,5$  l/timme, oberoende av dosen och utan påverkan av kön, ålder, etnicitet och kroppsvikt. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronatkoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC). En infusionstid på 20 minuter ger acceptabla toppkoncentrationer i plasma utan ökad risk för njurtoxicitet.

Den interindividuella variabiliteten för de farmakokinetiska parametrarna var hög, vilket också noterats för andra bisfosfonater.

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

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

I en *in vitro*-studie uppvisade zoledronsyra låg affinitet till de cellulära komponenterna i humant blod, med ett genomsnittligt förhållande blod-/plasmakoncentration av 0,59 inom ett koncentrationsspann av 30 ng/ml till 5 000 ng/ml. Plasmaproteinbindningsgraden är låg, den obundna fraktionen sträcker sig från 60 % vid 2 ng/ml till 77 % vid 2 000 ng/ml zoledronsyra.

#### Särskilda populationer

##### *Pediatrika patienter*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Akuttoxicitet

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

#### Subkronisk och kronisk toxicitet

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

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

Säkerhetsmarginalerna för njurpåverkan var små i de långvariga djurstudierna med upprepad parenteral administrering, men den kumulativa högsta dosen utan biverkningar (NOAEL) i studier med engångsdos (1,6 mg/kg) och upprepad dosering (0,06-0,6 mg/kg/dag) i upp till en månad tydde inte på någon njurpåverkan. Denna dosering är lika med eller högre än de terapeutiska doser som är avsedda att administreras till patienter. Långtidsbehandling med upprepade doser omfattande de högsta doserna som är avsedda att ges till människa gav upphov till toxikologiska effekter i andra organ som magtarmkanalen, levern, mjälten, lungorna och vid injektionsställena.

### Reproduktionstoxicitet

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

### 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  
Natriumcitrat  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

För att undvika potentiella inkompatibiliteter skall Zoledronic Acid Fresenius Kabi koncentrat till infusionsvätska, lösning spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 % w/v) eller glukoslösning 50 mg/ml (5 % w/v).

Detta läkemedel får inte blandas med kalcium eller infusionslösningar som innehåller andra divalenta katjoner såsom Ringerlaktatlösning utan skall administreras som en intravenös engångsdos i en separat infusions slang.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats under 24 timmar vid 2 °C–8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda infusionslösningen användas omgående. Om användning inte sker omgående, är förvaringstider och förvaringsvillkoren innan administrering användarens ansvar och skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C–8 °C. Om lösningen förvaras i kylskåp, skall den uppnå rumstemperatur innan administrering.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska i plast gjord av färglös polypropen med bromobutylgummikork och hätta av aluminium med flip-offkapsyl av plast.

Förpackningar innehållande 1, 4 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Innan administrering skall 5,0 ml koncentrat från en injektionsflaska eller den volym koncentrat som krävs för att uppnå önskad dos dras upp i en spruta, spädas med 100 ml kalciumfri infusionsvätska (natriumkloridlösning 9 mg/ml [0,9 % w/v] eller glukoslösning 50 mg/ml [5 % w/v]).

Studier på flaskor av glas såväl som av olika typer av infusionspåsar tillverkade av polyvinylklorid, polyeten och polypropen (med natriumkloridlösning 9 mg/ml [0,9 % w/v] eller glukoslösning 50 mg/ml [5 % w/v]) visade ingen oförenlighet med Zoledronic Acid Fresenius Kabi.

Ytterligare information om hantering av Zoledronic Acid Fresenius Kabi, inklusive riktlinjer för beredning av reducerade doser finns i avsnitt 4.2.

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

Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning skall användas.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska inte kassera oanvänd Zoledronic Acid Fresenius Kabi via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi AB  
751 74 Uppsala  
Sverige

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

29891

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 18.12.2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.9.2021