

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml:n injektiopullo infuusiokonsentraattia sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 0,8 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas ja väritön infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

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 antaa ja määrätä potilaille Zoledronic acid Actavista. Pakkausseloste ja muistutuskortti tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic acid Actavis-valmisteella.

Annostus

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

Aikuiset ja iäkkäät henkilöt

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

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

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

Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito

Aikuiset ja iäkkäät henkilöt

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoito:

Kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastaville potilaille, joilla on myös vaikea munuaisten vajaatoiminta, Zoledronic acid Actavis -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 ehkäisy potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä:

Aloitettaessa Zoledronic acid Actavis -hoitoa potilaille, joilla on multipple myelooma tai kiinteiden kasvaimien aiheuttamia metastaatteja luuleesioita, on seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) määritettävä. CLcr on laskettu seerumin kreatiniinista Cockcroft-Gaultin kaavalla. Zoledronic acid Actavis -valmistetta ei suositeta potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr < 30 ml/min. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 mikromol/l tai > 3,0 mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tsoledronihappotutkimuksiin.

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

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittelut Zoledronic acid Actavis -annokset*
> 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-arvo kuin potilaiden, joiden kreatiniinipuhdistuma on 75 ml/min.

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, joka on edelleen laimennettu 100 ml:aan nestettä (ks. kohta 6.6), tulee antaa vähintään 15 minuuttia kestäväenä kerta-annosinfusiona laskimoon.

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

Pienennettyjen Zoledronic acid Actavis -annosten valmistusohjeet

Vedä ruiskuun tarvittava tilavuus infuusiokonsentraattia 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 0,9 % m/V natriumkloridiliuosta tai 5 % m/V glukoosiliuosta. Annos tulee antaa vähintään 15 minuutin kestoisena kertainfuusiona laskimoon.

Zoledronic acid Actavis -valmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältävien infuusionesteiden, kuten Ringer-laktaatin kanssa, ja se tulisi antaa kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua.

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen ja jälkeen Zoledronic acid Actavis -lääkkeen 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 Actavis -valmisteen antoa potilaat täytyy tutkia riittävän nesteytyksen varmistamiseksi.

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

Hyperkalsemiaan liittyviä metabolisia peruslaboratorioarvoja, kuten seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumpitoisuuksia on seurattava huolellisesti Zoledronic acid Actavis -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 tsoledronihappoa vaikuttavana aineenaan sisältäviä lääkevalmisteita. Zoledronic acid Actavis -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, tulee asianmukaisesti tutkia, ja harkita onko Zoledronic acid Actavis -hoidolla saavutettava mahdollinen hyöty suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva riski.

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

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 tsoledronihappo- tai muut bisfosfonaattikäyttökerrat kuten myös muiden munuaistoksisten lääkevalmisteiden käyttö. Vaikka riski on pienempi annettaessa 4 mg:n annos tsoledronihappoa 15 minuutin aikana, voi

munuaistoiminta silti heikentyä. Munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysiin johtanutta munuaisten toiminnan heikkenemistä on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet 4 mg:n aloitusannoksen tai kerta-annoksen tsoledronihappoa. Seerumin kreatiniiniarvot ovat myös nousseet joillakin potilailla, joille on annettu kroonisesti tsoledronihappohoitoa luustotapahtumien ehkäisemiseksi suositetulla annoksella, tosin harvemmin.

Potilaiden kreatiniinipitoisuudet seerumissa on selvitettävä ennen jokaista Zoledronic acid Actavis -annosta. Aloitettaessa hoitoa potilaille, joilla on luumetastaaseja ja lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjen tsoledronihappoannosten käyttöä. Zoledronic acid Actavis -hoito on keskeytettävä, jos potilaalla hoidon aikana ilmenee merkkejä munuaisten toiminnan heikentymistä. Zoledronic acid Actavis -hoito voidaan aloittaa uudestaan ainoastaan, jos seerumin kreatiniiniarvot palautuvat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista. Zoledronic acid Actavis -hoito tulee 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 ≥ 400 mikromol/l tai $\geq 4,5$ mg/dl, ja luumetastaaseja omaavien syöpäpotilaiden osalta seuraavasti: seerumin kreatiniini ≥ 265 mikromol/l tai $\geq 3,0$ mg/dl) koskevaa kliinistä turvallisuusdataa ole olemassa, ja koska farmakokinetiikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) on vain vähän tietoa, Zoledronic acid Actavis -lääkkeen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

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

Osteonekroosi

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia (ONJ) on raportoitu melko harvoin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic acid-hoitoa. Markkinoille tulon jälkeinen kokemus ja kirjallisuus viittaavat kasvaintyyppiin (edennyt rintasyöpä, multipple myelooma) perusteella ONJ-raporttien suurempaan esiintyvyyteen. Tutkimus osoitti, että ONJ oli yleisempää myeloomapotilailla muihin syöpiin verrattuna (ks. kohta 5.1).

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

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

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

Kaikkia potilaita tulee rohkaista Zoledronic acid Actavis-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.

Jos potilaalle bisfosfonaattihoidon aikana kehittyy leuan osteonekroosi, voivat hammaskirurgiset

toimenpiteet pahentaa tätä tilaa. Tietoa ei ole saatavilla siitä, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka ovat hammastoimenpiteiden tarpeessa.

Hoitavan lääkärin ja leuan osteonekroosista asiantuntemusta omaavan hammaslääkärin tai hammaskirurgin tulee tehdä läheistä yhteistyötä hoitosuunnitelman laatimisessa potilaille, joille kehittyä 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 bifosfonaattien 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 bifosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

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

Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon 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 ilmaantumisesta edeltävä aika vaihteli päivästä useaan kuukauteen hoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla oireet lievenivät hoidon lopettamisen jälkeen. Osalla potilaista oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen joko tsoledronihapolla tai jollakin toisella bisfosfonaatilla.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoitojen yhteydessä; ensisijaisesti pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin saavilla potilailla. Tällaisia poikittaisia 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 rasitusmurtumia, ennen kuin ne viikkojen tai kuukausien kuluessa muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat ovat usein molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, on harkittava bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä tilanteen arvioinnin ajaksi. Keskeyttämiss päätöksen 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.

Hypokalsemia

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

Apuaine(et)

Natrium

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

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, antibioottien ja analgeettien kanssa ilman ilmeisiä kliinisiä yhteisvaikutuksia. Tsoledronihappo ei sitoudu mainittavassa määrin plasman proteiineihin, eikä se estä ihmisen P450-entsyymejä *in vitro* (ks. kohta 5.2). Muodollisia kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty.

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

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Zoledronic acid Actavista yhdessä muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa. Hoidon aikana on kiinnitettävä huomiota myös hypomagnesemian kehittymisen riskiin.

Multipplel myeloomaa sairastavilla potilailla munuaisten vajaatoiminnan riski saattaa olla tavallista suurempi, kun Zoledronic acid Actavis -lääkettä käytetään yhdessä talidomidin kanssa.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Tsoledronihappoa koskevat lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Zoledronic acid Actavis -lääkettä ei tulisi käyttää raskauden aikana. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tsoledronihappo ihmisen rintamaitoon. Zoledronic acid Actavis on vasta-aiheinen imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollisia haitallisia vaikutuksia vanhempien ja F1-sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tutkimuslääkitys johti liialliseen farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsottiin liittyneen valmisteiden aikaansaamaan luuston kalsiumin aineenvaihdunnan estoon, mistä puolestaan seurasi hypokalsemiaan liittyviä synnytyshäiriöitä (bisfosfonaattien luokkavaikutus), synnytysvaikeuksia ja tutkimuksen ennaikainen lopettaminen. 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 koneidenkäyttökykyyn, joten varovaisuutta on noudatettava Zoledronic acid Actavis -hoidon aikaisessa autolla ajossa ja koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Akuutin vaiheen reaktio on yleisesti ilmoitettu haittavaikutus kolmen päivän kuluessa tsoledronihapon tämän valmisteyhteenvedon kohdissa 4.1 ja 4.2 annettujen ohjeiden mukaisen annostelun jälkeen. Tämän reaktion oireisiin kuuluvat luukipu, kuume, uupumus, nivelkiput, lihaskivut, kankeus sekä artriittia ja sen seurauksena nivelturvotusta. Nämä oireet häviävät yleensä parin päivän sisällä (ks. tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset).

Tärkeät identifioidut riskit tsoledronihapon indikaatioiden mukaisessa käytössä ovat seuraavat: Munuaisten vajaatoiminta, leuan osteonekroosi, akuutin vaiheen reaktiot, hypokalsemia, silmiin liittyvät haittatapahtumat, eteisvärinä, anafylaksia, interstitiaalinen keuhkosairaus.. Jokaisen riskin esiintyvyydet on lueteltu taulukossa 1.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavat taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on koottu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeen pääosin pitkäaikaisen, 4 mg:n tsoledronihappoannosten käytön yhteydessä saaduista raporteista:

Taulukko 1

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

<i>Veri ja imukudos</i>	Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset:	Anemia Trombositopenia, leukopenia Pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Melko harvinaiset: Harvinaiset:	Yliherkkyysoireet Angioneuroottinen edeema
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Melko harvinaiset: Harvinaiset:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt Sekavuus
<i>Hermosto</i>	Yleiset: Melko harvinaiset: Hyvin harvinaiset:	Päänsärky Heitehuimaus, tuntoharhat, makuhäiriöt, heikentynyt tuntoherkkyys, lisääntynyt tuntoherkkyys, vapina, uneliaisuus Kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania (hypokalsemian seurauksena)
<i>Silmät</i>	Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset: Hyvin harvinaiset:	Konjunktiviitti Näön sumentuminen, silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti) ja silmäkuopan tulehdus Suonikalvoston tulehdus Episkleriitti
<i>Sydän</i>	Melko harvinaiset: Harvinaiset:	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, eteisvärinä, pyörtymiseen tai verenkiertokollapsiin johtava matala verenpaine Sydämen harvallyntisyys, sydämen rytmihäiriöt (hypokalsemian seurauksena)

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä, keuhkoputkien supistelu
Harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleiset:	Pahoinvointi, oksentelu, heikentynyt ruokahalu
Melko harvinaiset:	Ripuli, ummetus, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, suutulehdus, kuiva suu
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Melko harvinaiset:	Kutina, ihottuma [mukaan lukien punoittavat ihottumat ja täpläiset (makulaariset) ihottumat], lisääntynyt hikoilu
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleiset:	Luukipu, lihaskipu, nivelkipu, yleistynyt kipu
Melko harvinaiset:	Lihaskouristukset, leuan osteonekroosi
Hyvin harvinainen:	Korvakäytävän osteonekroosi (bifosfonaattien luokkahaittavaikutus) ja muiden anatomisten osien osteonekroosi (mukaan lukien reisiluu ja lonkka)
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Yleiset:	Munuaisten toiminnan heikkeneminen
Melko harvinaiset:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria, proteinuria
Harvinaiset:	Hankinnainen Fanconin oireyhtymä
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleiset:	Kuume, flunssankaltainen oireyhtymä (johon liittyy uupumusta, jäykkyyttä, huonovointisuutta ja punastumisreaktioita)
Melko harvinaiset:	Voimattomuus, perifeerinen turvotus, injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien kipu, ärtyminen, turvotus, kovettuminen), rintakipu, painon nousu, anafylaktinen reaktio/sokki, urtikaria
Harvinaiset:	Akuutin vaiheen reaktion oireina artriitti ja nivelturvotus
<i>Tutkimukset</i>	
Hyvin yleiset:	Hypofosfatemia
Yleiset:	Veren kreatiniini- ja urea-arvojen nousu, hypokalsemia
Melko harvinaiset:	Hypomagnesemia, hypokalemia
Harvinaiset:	Hyperkalemia, hypernatremia

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Munuaisten toiminnan heikkeneminen

Tsoledronihapon 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: multipeli myelooma (3,2 %), prostatasyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkosyöpä ja muut kiinteät kasvaimet (3,2 %). Tekijöitä, jotka saattavat suurentaa todennäköisyyttä munuaistoiminnan heikentymiselle, ovat nestehukka, ennestään olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta, useat tsoledronihappo- tai muiden bisfosfonaattien hoitajaksot, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö sekä infuusioajan lyhentäminen alle suositusten. Munuaistoiminnan heikkenemistä sekä sen etenemistä munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysihoitoon

saakka on raportoitu jo ensimmäisen tai yhden ainoan 4 mg:n tsoledronihappoannoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Leuan osteonekroosi

Osteonekroositapauksia leuassa on raportoitu ensisijaisesti syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteitakuten. Tsoledronihappoa (ks. kohta 4.4).. Moni näistä potilaista sai myös kemoterapiaa ja kortikosteroidihoitoa ja heillä oli merkkejä paikallisesta infektiosta, mukaan lukien osteomyeliitistä. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammaskirurgisen toimenpiteen 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 5 mg tsoledronihappoa saaneilla potilailla oli 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavina haittatapahtumina ilmoitettua eteisvärinää esiintyi 1,3 %:lla tsoledronihappoa saaneista potilaista (51/3 862) ja 0,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (22/3 852). Tässä tutkimuksessa havaittua eroa ei ole todettu muissa tsoledronihappotutkimuksissa, mukaan lukien sellaiset tutkimukset, joissa syöpäpotilaille annettiin 4 mg tsoledronihappoa joka 3. - 4. viikko. Tässä yhdessä kliinisessä tutkimuksessa esille tullutta eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen mekanismia ei tunneta.

Akuutin vaiheen reaktiot

Tämä haittavaikutus koostuu useiden eri oireiden yhdistelmästä. Tällaisia oireita ovat mm. kuume, lihaskivut, päänsärky, raajakivut, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, nivelkivut sekä artriittia ja sen seurauksena nivelturvotusta. Aika oireiden ilmaantumiseen on ≤ 3 päivää (kohdissa 4.1 ja 4.2 mainittujen ohjeiden mukaisen) tsoledronihappoinfuusion jälkeen. Reaktiota voidaan myös kuvata ”flunssankaltaiseksi” tai ”annoksen jälkeiseksi” oireiksi.

Epätavalliset reisiluun murtumat

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

Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Hypokalsemiaan liittyvät haittavaikutukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

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

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

Ensimmäisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 4 mg:n annoksin toteutettua tsoledronihappohoitoa lumelääkkeeseen luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisemisessä (Skeletal Related Events, SRE) eturauhassyöpäpotilailla. 4 mg:n tsoledronihappohoito pienensi lumelääkkeeseen verrattuna merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joilla ilmeni vähintään yksi luustoon liittyvä tapahtuma (SRE), pidensi mediaaniaikaa ensimmäiseen 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 merkitseviä 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. Lääkkeen 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 merkitsevästi luustoon liittyvien tapahtumien lukumäärää, pidensi mediaaniaikaa ensimmäiseen luustoon liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen yli kahdella kuukaudella ja vähensi luustosairastuvuutta. Monitapahtuma-analyysi osoitti luustoon liittyvien tapahtumien kehittymisriskin pienentyneen 30,7 % tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Lääkkeen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 2: Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpöpotilaat)

	<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luustoon kohdistunut sädehoito</u>	
	4 mg tsole-droni-happoa	lumelääke	4 mg tsole-droni-happoa	lumelääke	4 mg tsole-droni-happoa	lumelääke
n	214	208	214	208	214	208
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	38	49	17	25	26	33
p-arvo	0,028		0,052		0,119	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	488	321	NR	NR	NR	640
p-arvo	0,009		0,020		0,055	
Luustosairastuvuus	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-arvo	0,005		0,023		0,060	
Riskin pieneneminen sairastaa useita eri tapahtumia** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,002		NA		NA	

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalcaemia (tumour induced hypercalcaemia)

Taulukko 3: Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (kiinteitä kasvaimia sairastavat potilaat, rintasyöpää ja eturauhassyöpää lukuun ottamatta)

	<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luustoon kohdistunut sädehoito</u>	
	4 mg tsole-droni-happoa	lumelääke	4 mg tsole-droni-happoa	lumelääke	4 mg tsole-droni-happoa	lumelääke
n	257	250	257	250	257	250
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	39	48	16	22	29	34
p-arvo	0,039		0,064		0,173	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	236	155	NR	NR	424	307
p-arvo	0,009		0,020		0,079	
Luustosairastuvuus	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-arvo	0,012		0,066		0,099	

Riskin pieneneminen sairastaa useita tapahtumia** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,003		NA		NA	

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei oleellinen

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

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

Taulukko 4: Tehoa koskevat tulokset (rintasyöpää ja multipple myeloomaa sairastavat potilaat)

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

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

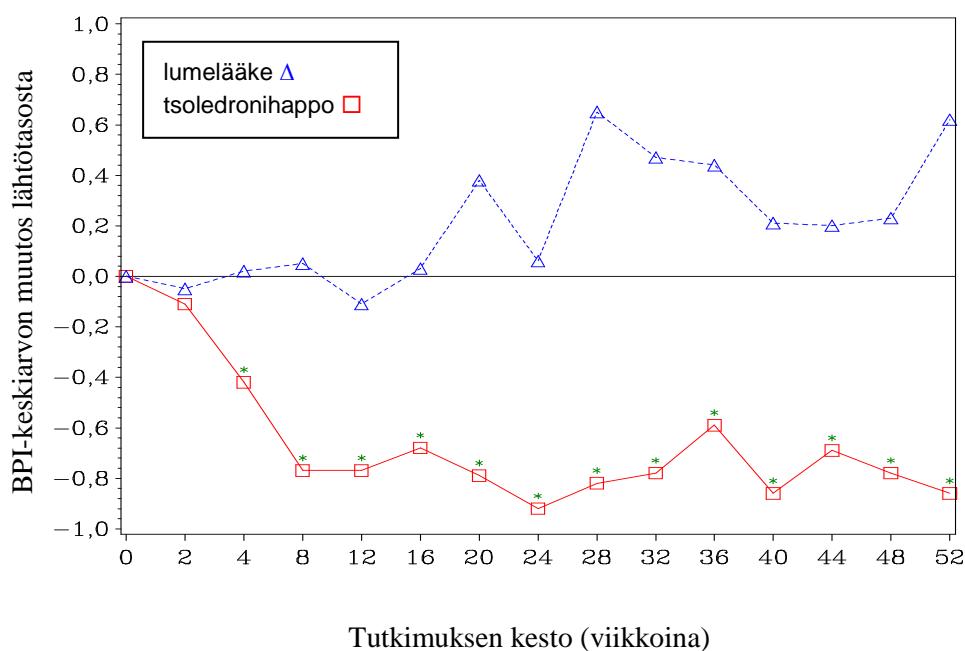
Tsole-dronihappoa 4 mg:n annoksin tutkittiin myös kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 228 potilasta, joilla oli rintasyövän aiheuttamia dokumentoituja luumetastaaseja. Tutkimuksessa arvioitiin tsole-dronihapon (4 mg:n annoksin) vaikutusta luustoon liittyvien tapahtumien (skeletal related event, SRE) ilmaantumisenopeuteen, mikä laskettiin jakamalla luustoon liittyvien tapahtumien (hyperkalsemiaa

lukuun ottamatta, aiempiin luunmurtumiin mukautettuna) kokonaismäärä riskiperiodin pituudella. Potilaat saivat vuoden ajan joko 4 mg tsoledronihappoa tai lumelääkettä joka neljäs viikko. Potilaat jakautuivat tasaisesti tsoledronihappo- ja lumelääkeryhmiin.

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

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

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



CZOL446EUS122/SWOG-tutkimus

Tämän havainnointitutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida leuan osteonekroosin (ONJ) kumulatiivista esiintyvyyttä kolmen vuoden kohdalla tsoledronihappoa saavilla syöpäpotilailta, joilla oli luumetastaaseja. Osteoklastien estohoitoa, muuta syöpähoitoa ja hammashoitoa annettiin kliinisten tarpeiden mukaan, jotta erikois- ja perusterveydenhuollon hoitokäytännöt saatiin parhaiten edustetuksi. Suun terveyden tutkimista lähtötilanteessa suositeltiin, mutta se ei ollut pakollista.

Arvioitujen 3491 potilaan joukossa vahvistettuja ONJ-tapauksia oli 87. Kokonaisarvio vahvistettujen ONJ-tapausten kumulatiivisesta esiintyvyydestä 3 vuoden kohdalla oli 2,8 % (95 % Iv: 2,3–3,5 %). Luvut olivat 0,8 % ensimmäisen vuoden kohdalla ja 2,0 % toisen vuoden kohdalla. Kolmannen vuoden kohdalla vahvistetut ONJ-tapausten luvut olivat korkeimmat myeloomapotilailta (4,3 %) ja matalimmat rintasyöpäpotilailta (2,4 %). Vahvistettujen ONJ-tapausten määrä oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi potilailta, joilla oli multipple myelooma ($p = 0,03$), kuin muilla syöpiä

sairastavilla.

Kliinisten tutkimusten tulokset koskien kasvaimen aiheuttaman hyperkalsemian hoitoa

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

vuoden kestäneen tsoledronihappo- tai pamidronaattihoidon loppuun saakka varsinaisen tutkimuksen puitteissa.

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

Tässä populaatiossa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin mitä aiemmin oli todettu pitkälle edenneitä, luustoon levinneitä syöpätauteja sairastavilla aikuisilla (ks. kohta 4.8). Haittavaikutukset esitetään taulukossa 6 yleisyytensä mukaan ryhmiteltyinä. Ryhmittelyssä käytetään seuraavaa vakiintunutta luokitusta: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 6: Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset¹

<i>Hermosto</i>	Yleiset:	Päänsärky
<i>Sydän</i>	Yleiset:	Takykardia
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleiset:	Nenänielutulehdus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Hyvin yleiset: Yleiset:	Oksentelu, pahoinvointi Vatsakivut
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleiset:	Raajakivut, nivelkivut, tuki- ja liikuntaelimistön kivut
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleiset: Yleiset:	Kuume, väsymys Akuutin vaiheen reaktiot, kipu
<i>Tutkimukset</i>	Hyvin yleiset: Yleiset:	Hypokalsemia Hypofosfatemia

¹Haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys 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 imperfectaa sairastavilla pediatriisilla potilailla tsoledronihappohoitoon näyttää liittyvän pamidronaattihoitoa suurempi akuutin vaiheen reaktioiden, hypokalsemian ja selittämättömän takykardian riski, mutta tämä eroavaisuus pieneni toistettujen infuusioiden myötä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihapon käytöstä sekä kasvaimen aiheuttamassa hyperkalsemiassa että luustotapahtumien ehkäisemisessä potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä, kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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 suurenevät 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 pitkäjakso, jolloin pitoisuus pysyy erittäin pienenä (alle 0,1 % korkeimmasta arvostaan) seuraavaan, päivänä 28 annettavaan tsoledronihappoinfuusioon saakka.

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti. Ensin lääkettä häviää nopeasti verenkierrosta kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisajat ovat $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso, jonka terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2\gamma}$ on 146 tuntia. Joka 28. päivänä tapahtuneessa toistoannostelussa tsoledronihapon ei ole havaittu kumuloituvan plasmassa. Tsoledronihappo ei metaboloidu, ja se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisten 24 tunnin aikana 39 ± 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 potilaan sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi infuusion lopussa saavutettavaa tsoledronihappopitoisuutta 30 %:lla, mutta se ei vaikuttanut AUC-arvoon.

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

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

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

In vitro- tutkimuksessa tsoledronihapolla oli alhainen affiniteetti ihmisen veren sellulaarisin komponentteihin (keskimääräinen veren ja plasman konsentraatioiden suhde oli 0,59 konsentraatioiden vaihteluvälin ollessa 30-5000 ng/ml). Plasman proteiineihin sitoutuminen on vähäistä sitoutumattoman tsoledronihappo-osuuden vaihdeltaessa 60 %:sta 77 %:iin tsoledronihappopitoisuuksilla 2 ng/ml ja 2000 ng/ml.

Eriyispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Suurin ei-letaali laskimonsisäinen kerta-annos oli 10 mg/kg hiirillä ja 0,6 mg/kg rotilla.

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

Tsoledronihappo oli hyvin siedetty, kun sitä annettiin subkutaanisesti rotille ja laskimonsisäisesti koirille enimmillään 0,02 mg/kg:n vuorokausiannoksin neljän viikon ajan. Rotilla 0,001 mg/kg vuorokaudessa ihon alle ja koirilla 0,005 mg/kg laskimoon kerran vuorokaudessa 2 - 3 vuorokauden välein ja enintään 52 viikon ajan olivat myös hyvin siedettyjä annoksia.

Yleisin havainto toistetuvin annoksin tehdyissä tutkimuksissa oli primaarin hohkaluun määrän lisääntyminen kasvavien eläinten pitkien luiden varsiosissa lähes kaikilla annostasoilla. Tämä oli merkinä valmisteen farmakologisesta luun resorptiota estävästä vaikutuksesta.

Munuaisvaikutuksia koskevat turvallisuusmarginaalit olivat kapeat pitkäaikaisissa, toistuvien parenteraalisin annoksin suoritetuissa eläintutkimuksissa. Kumulatiivinen haittavaikutukseton taso (NOAEL) kerta-annostutkimuksissa (1,6 mg/kg) ja toistuvaa antoa (0,06–0,6 mg/kg/vrk) käyttäneissä, enintään kuukauden kestäneissä tutkimuksissa ei kuitenkaan antanut viitteitä munuaisvaikutuksista, kun käytettiin annoksia, jotka olivat vähintään ihmiselle tarkoitetun enimmäishoitoannoksen suuruisia. Pitkäaikainen toistuva anto annoksin, jotka vastasivat ihmiselle tarkoitettua tsoledronihapon enimmäishoitoannosta, aiheutti toksisia vaikutuksia muissa elimissä, kuten maha-suolikanavassa, maksassa, pernassa ja keuhkoissa sekä pistoskohdassa.

Lisääntymistoksisuus

Tsoledronihappo osoittautui teratogeeniseksi rotilla $\geq 0,2$ mg/kg:n ihonalaisina annoksina. Vaikka teratogeenisuutta tai sikiötoksisuutta ei kaniineilla havaittu, emoon kohdistuvaa toksisuutta kuitenkin todettiin. Rotilla havaittiin synnytyksen vaikeutumista pienimmällä testatulla annostasolla (0,01 mg/kg).

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Mutageenisuuskokeiden perusteella tsoledronihappo ei olisi 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 Actavis infuusiokonsentraattia, liuosta varten saa laimentaa ainoastaan 0,9 % m/V natriumkloridi-infusionesteellä tai 5 % m/V glukoosi-infusionesteellä.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältävien infuusionesteiden, kuten Ringer-laktaatin, kanssa ja se on annettava oman erillisen infuusioletkunsa kautta kerta-annosliuoksena laskimoon.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Laimentamisen jälkeen: Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti 2 - 8 °C:ssa sekä 25 °C:ssa, kun konsentraatti on laimennettu 100 ml:aan 0,9 % w/v natriumkloridiliuosta tai 5 % w/v glukoosiliuosta. Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos on laimentamisen jälkeen käytettävä heti. Jos liuosta ei käytetä heti, ovat säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä loppukäyttäjän vastuulla, eivätkä nämä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C - 8 °C:ssa. Jos liuosta säilytetään jääkapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun Zoledronic acid Actavis -lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 ml konsentraattia muovisessa injektiopullossa, joka on valmistettu kirkkaasta, värittömästä olefiinipolymeeristä ja jossa on fluoropolymeerillä päällystetty bromobutylikumitulppa ja alumiininen hattu, jossa on muovinen, irtirepäistävissä oleva kansi.

Pakkauskoot: 1, 4 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen antoa yhdestä injektiopullosta ruiskuun vedetty 5 ml:n tilavuus (tai muu tarvittava tilavuus) infuusiokonsentraattia on laimennettava 100 ml:lla kalsiumitonta infuusioliuosta (0,9 % m/V natriumkloridi- tai 5 % m/V glukoosiliuosta) ennen antoa.

Lisätietoja Zoledronic acid Actavis -valmisteen käsittelystä sekä valmistusohjeet pienennettyjä annoksia varten on annettu kohdassa 4.2.

Infuusion valmiiksi saattamisessa on noudatettava aseptista työskentelytekniikkaa. Vain kertakäyttöön.

Vain kirkasta ja hiukkasetonta infuusionestettä, jonka väri ei ole muuttunut, saa käyttää.

Terveystieteiden ammattilaisten on huomioitava, että käyttämättä jäänyttä Zoledronic acid Actavis -valmistetta ei saa hävittää viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/759/001
EU/1/12/759/002
EU/1/12/759/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 huhtikuuta 2012.
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9 joulukuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT JA RAJOITUKSET LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Actavis Italy S.p.A
Via Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tämän valmisteen määräaikaiset turvallisuuskatsaukset, jotka seuraavat Euroopan unionin viite päivämääriä (EURD-lista) artikla 107 c(7) direktiivi2001/83/EC ja asetuksen perusteella. Lista on julkaistu Euroopan lääkeviranomaisen web-portaalissa.

D. EHDOT JA RAJOITUKSET LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa)..

Jos PSUR:n toimittaminen ja RMP päivittäminen osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että leuan osteonekroosiin liittyvä muistutuskortti potilaalle implementoidaan.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLOJEN KOTELOT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää mannitolia, natriumsitraattia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 x 5 ml injektiopullo

4 x 5 ml injektiopullo

10 x 5 ml injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon. Laimennettava ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kesto aika laimentamisen jälkeen, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU1/12/759/001 1 pullo
EU/1/12/759/002 4 pulloa
EU/1/12/759/003 10 pulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.><Ei oleellinen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

<PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}><Ei oleellinen.>

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tsoledronihappo
i.v.

2. ANTOTAPA

Laimenna ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 mg/5 ml

6. MUUTA

[Actavis logo]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten tsoledronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zoledronic acid Actavis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Actavista
3. Miten Zoledronic acid Actavis -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zoledronic acid Actavis -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zoledronic acid Actavis on ja mihin sitä käytetään

Zoledronic acid Actavis -valmisteen vaikuttava aine on tsoledronihappo, joka kuuluu bisfosfonaattien ryhmään. Tsoledronihappo vaikuttaa sitoutumalla luuhun ja hidastamalla luun aineenvaihduntaa. Tätä lääkettä käytetään:

- **Luustokomplikaatioiden**, kuten murtumien, **ehkäisyyn** aikuispotilailla, joilla on luumetastaaseja (alkuperäisestä kasvaimesta luuhun levinneitä etäpesäkkeitä).
- **Vähentämään kalsiumin määrää** veressä aikuispotilailta, joilla kalsiumin pitoisuus veressä on noussut liian korkeaksi kasvaimen takia. Kasvaimet voivat kiihdyttää luun normaalia aineenvaihduntaa siten, että kalsiumin vapautuminen luusta lisääntyy. Tätä tilaa sanotaan kasvaimen aiheuttamaksi hyperkalsemiaksi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Actavista

Noudata huolellisesti kaikkia lääkärin antamia ohjeita.

Lääkäri tulee pyytämään sinua käymään verikokeissa ennen Zoledronic acid Actavis -hoitosi aloittamista, ja hän tulee lisäksi seuraamaan hoitovastettasi säännöllisin väliajoin.

Zoledronic acid Actavista ei pidä antaa sinulle,

- jos olet allerginen tsoledronihapolle, jollekin muulle bisfosfonaatille (lääkeaineryhmä, johon Zoledronic acid Actavis kuuluu) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Actavista,

- jos sinulla on tai on ollut jokin **munuaisvaiva**.
- jos sinulla on ollut tai on **kipua, turvotusta tai tunnottomuutta** leuassasi, painon tunnetta leuassasi tai jos sinulta on lähtenyt hammas. Lääkäri saattaa suositella hammastarkastusta ennen Zoledronic acid Actavis-hoidon aloittamista.
-
- Jos **hampaitasi hoidetaan** tai olet menossa hammasleikkaukseen, kerro hammaslääkärille, että käytät Zoledronic acid Actavis-valmistetta ja kerro lääkärille hammashoidostasi.

Sinun tulee säilyttää hyvä suuhygienia (mukaan lukien säännöllinen hampaiden pesu) ja käydä säännöllisesti hammastarkastuksessa Zoledronic acid Actavis-hoidon aikana.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkäriin, jos sinulla on ongelmia suun tai hampaiden kanssa (esim. hampaiden heiluminen, kipu tai turvotus, haavaumien parantumattomuus tai eritevuoto) sillä ongelmat saattavat olla merkki haittavaikutuksesta, jota kutsutaan leuan osteonekroosiksi.

Riski saada leuan osteonekroosi saattaa olla suurempi potilailla, jotka saavat kemoterapiaa ja/tai sädehoitoa, käyttävät steroideja, ovat menossa hammasleikkaukseen, eivät saa säännöllistä hammashoitoa, tupakoivat tai ovat aikaisemmin saaneet bisfosfonaattihoitoa (käytetään hoitamaan tai ehkäisemään häiriöitä luussa). Suurentunut riski saattaa myös olla potilailla, joilla on iensairaus.

Tsoledronihappoa saaneilla potilailla on ilmoitettu kalsiumpitoisuuden laskua veressä (hypokalsemiaa), mikä joskus voi johtaa lihaskouristuksiin, kuivaan ihoon sekä polttavaan tunteeseen. Vaikea-asteisen hypokalsemian seurauksena on raportoitu epäsäännöllisyyksiä sydämen lyönneissä (sydämen rytmihäiriöitä), kouristuskohtauksia, lihasten kouristeluja sekä lihasnykäyksiä (tetaniaa). Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla henkeä uhkaava. Jos jokin edellä mainituista ilmenee sinulla, kerro asiasta välittömästi lääkärille. Jos sinulla on ennestään hypokalsemia, se tulee hoitaa ennen ensimmäistä Zoledronic acid Actavis-annosta. Sinulle annetaan riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

Zoledronic acid Actavis -hoitoa voidaan antaa 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille. Ei ole viitteitä siitä, että ylimääräisiä varotoimia tarvittaisiin.

Lapset ja nuoret

Zoledronic acid Actavis -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Zoledronic acid Actavis

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos samanaikaisesti käytät:

- Aminoglykosideja (vaikeiden tulehdussairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä), kalsitoniinia (lääke, jota käytetään vaihdevuosisien osteoporoosin ja hyperkalsemian hoitoon), loop-diureetteja (lääkkeitä, joita käytetään korkean verenpaineen tai turvotuksen hoitoon) tai muita kalsiumpitoisuutta laskevia lääkkeitä, sillä näiden yhdistäminen bisfosfonaatteihin voi johtaa liian alhaiseen kalsiumpitoisuuteen veressä.
- Talidomidia (lääkettä, jota käytetään tietyn tyyppisen, luuhun liittyvän verisyövän hoidossa) tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään olevan haitallisia munuaisille.
- Muita tsoledronihappoa sisältäviä lääkkeitä, joita käytetään osteoporoosin ja muiden syöpään liittymättömien luusairauksien hoitoon, tai muita bisfosfonaatteja, sillä näiden lääkkeiden yhteenlaskettua vaikutusta Zoledronic acid Actavis -lääkkeen kanssa ei tunneta.
- Antiangiogeenisiä lääkkeitä (syöpälääkkeitä), koska tsoledronihapon samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu lisääntynyt riski leuan osteonekroosille (ONJ).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, sinulle ei pidä antaa Zoledronic acid Actavis -lääkettä. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Jos imetät, sinulle ei pidä antaa Zoledronic acid Actavista.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tsoledronihappohoidon yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt uneliaisuutta ja väsymystä. Näin ollen sinun on syytä olla varovainen ajaessasi autoa, käyttäessäsi koneita tai suorittaessasi muita erityistä vaippautta vaativia tehtäviä.

Zoledronic acid Actavis sisältää natriumia

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

3. Miten Zoledronic acid Actavis -valmistetta käytetään

- Vain terveydenhuollon ammattilainen, joka on koulutettu antamaan bisfosfonaatteja laskimoon, saa antaa Zoledronic acid Actavista suoneen.
- Lääkäri neuvoo sinua juomaan riittävästi vettä ennen hoidon aloittamista kuivumisen ehkäisemiseksi.
- Noudata huolellisesti kaikkia lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan antamia ohjeita.

Miten paljon Zoledronic acid Actavis -valmistetta annetaan

- Tavallinen kerta-annos on 4 mg.
- Jos sinulla on munuaisongelmia, lääkäri antaa sinulle pienemmän annoksen riippuen munuaisongelmasi vakavuudesta.

Kuinka usein Zoledronic acid Actavis -valmistetta annetaan

- Jos sinua hoidetaan luustokomplikaatioiden vuoksi luun etäpesäkkeiden takia, sinulle annetaan yksi Zoledronic acid Actavis -infuusio joka kolmas tai neljäs viikko.
- Jos sinua hoidetaan veren kalsiumpitoisuuden alentamiseksi, Zoledronic acid Actavis -valmistetta yleensä annetaan vain yksi kertatiputus.

Miten Zoledronic acid Actavis -valmistetta annetaan

- Zoledronic acid Actavis -annos tulee antaa vähintään 15 minuuttia kestäväenä tiputuksena erillisellä infuusioletkulla kerta-annosliuoksena laskimoon.

Potilaille, joilla ei ole ylimäärin kalsiumia veressä, määrätään kalsium- ja D-vitamiinilisää otettavaksi päivittäin.

Jos saat enemmän Zoledronic acid Actavista kuin sinun pitäisi

Jos saat suositusannoksia isomman annoksen, lääkäri tulee seuraamaan tilannettasi huolellisesti. Tämä tehdään, koska sinulle voi kehittyä seerumin elektrolyyttien (esimerkiksi kalsium, fosfori ja magnesium) poikkeavuuksia ja/tai muutoksia munuaistesi toiminnassa, mukaan lukien vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos kalsiumin määrä elimistössäsi pienenee liikaa, sinulle voidaan antaa lisää kalsiumia infuusiona.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Yleisimmät haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä, ja ne menevät todennäköisesti pian ohi.

Kerro lääkärille niin pian kuin mahdollista, jos saat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

Yleiset (esiintyvät enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä):

- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (normaalisti lääkäri toteaa tämän tiettyjen verikokeiden avulla).
- Matala veren kalsiumpitoisuus.

Melko harvinaiset (esiintyvät enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta):

- Kipu suussa, hampaissa ja/tai leuassa, turvotusta tai parantumattomia haavaumia suun sisäpuolella tai leuassa, eritevuoto, tunnottomuutta tai painon tunnetta leuassa tai hampaan

irtoaminen/löystyminen. Nämä voivat olla merkkejä leukaluun vaurioitumisesta (luukuoliosta). Kerro välittömästi lääkärille ja hammaslääkärille, jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita Zoledronic acid Actavis-hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

- Epäsäännöllistä sydämen sykettä (eteisvärinää) on havaittu potilaille, jotka ovat saaneet tsoledronihappoa postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon. On epäselvää, aiheuttaako tsoledronihappo tämän epäsäännöllisen sykkeen, mutta mikäli saat tällaisia oireita käytettyäsi tsoledronihappoa, sinun on kerrottava niistä lääkärille.
- Vakava allerginen reaktio: hengenahdistusta, turvotusta pääasiassa kasvoissa ja kurkussa.

Harvinainen (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- Alhaisten veren kalsiumpitoisuuksien seurauksena: epäsäännölliset sydämen lyönnit (sydämen rytmihäiriöt; hypokalsemian seurauksena).
- Munuaisten toimintahäiriö, jota kutsutaan Fanconin oireyhtymäksi (lääkäri toteaa tämän yleensä tiettyjen virtsakokeiden avulla).

Hyvin harvinainen (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- Alhaisten veren kalsiumpitoisuuksien seurauksena: epäsäännölliset sydämen lyönnit (sydämen rytmihäiriöt; hypokalsemian seurauksena), kouristuskohotukset, puutumiset ja tetania (hypokalsemian seurauksena).
- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.
- Luukuoliota on erittäin harvoin havaittu myös muissa luissa kuin leukaluussa (erityisesti lonkassa tai reisiluussa). Kerro välittömästi lääkärillesi, jos havaitset uusia tai pahenevia särkyjä, kipua tai jäykkyyttä Zoledronic acid Actavis-hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

Kerro lääkärille niin pian kuin mahdollista, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä):

- matala fosfaattipitoisuus veressä.

Yleiset (esiintyvät enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä):

- päänsärky ja flunssankaltainen oireyhtymä, johon liittyvät kuume, väsymys, uneliaisuus, vilunväreet sekä luu-, nivel- ja/tai lihaskivut. Useimmissa tapauksissa erityistä hoitoa ei tarvita, oireet katoavat lyhyen ajan kuluttua (parissa tunnissa tai päivässä).
- ruoansulatuskanavan oireet, kuten pahoinvointi ja oksentelu sekä ruokahalun väheneminen
- sidekalvotulehdus
- matala veren punasolupitoisuus (anemia).

Melko harvinaiset (esiintyvät enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta):

- yliherkkyysoireet
- matala verenpaine
- rintakipu
- ihoreaktiot (punoitus ja turvotus) infuusion kohdassa, ihottuma, kutina
- korkea verenpaine, hengästyneisyys, heitehuimaus, ahdistuneisuus, unihäiriöt, makuhäiriöt, vapina, pistely tai tunnottomuus käsissä ja jaloissa, ripuli, ummetus, vatsakipu, suun kuivuminen
- matala valkosolujen ja verihiutaleiden määrä
- matala magnesium- ja kaliumpitoisuus veressä. Lääkäri seuraa tilannetta ja tekee tarvittavat toimenpiteet.
- painonnousu
- lisääntynyt hikoilu
- uneliaisuus
- sumentunut näkö, silmän kyynelähtäminen, silmän valoherkkyys
- äkillinen kylmyys, johon liittyy pyörtäminen, velttoutta tai tajunnanmenetystä
- hengenahdistus, vinkunan tai yskän kanssa
- nokkosrokko.

Harvinaiset(esiintyvät enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta):

- hidas sydämen syke
- sekavuus
- tavallisesta poikkeavia reisiluun murtumia voi harvoin ilmetä etenkin sellaisilla potilailla, jotka saavat pitkäaikaista hoitoa osteoporoosiin. Ota yhteys lääkäriin, jos koet kipua, heikkoutta tai muutoin epämurkavaa oloa reidessäsi, lonkassasi tai nivusissasi, sillä tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta reisiluun murtumasta.
- interstitiaalinen keuhkosairaus (tulehdus keuhkorakkuloita ympäröivässä kudoksessa)
- Flunssankaltaiset oireet, mukaan lukien nivel-tulehdus ja -turvotus.
- Kivulias punoitus ja/tai turvotus silmässä.

Hyvin harvinaiset(esiintyvät enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10 000:sta):

- pyörtyminen matalan verenpaineen vuoksi
- vaikea luu-, nivel- ja/tai lihaskipu, toisinaan invalidisoiva
- kivulias punoitus ja/tai turvotus silmässä.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zoledronic acid Actavis -valmisteen säilyttäminen

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja tietää, miten Zoledronic acid Actavis -valmistetta säilytetään oikein.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zoledronic acid Actavis sisältää

- Vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi injektio-pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
- Muut aineet ovat: mannitoli, natriumsitraatti ja injektio-esteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Zoledronic acid Actavis toimitetaan kirkkaana ja värittömänä infuusiokonsentraattina, liuosta varten (steriili konsentraatti), muovisessa injektio-pullossa. Yksi injektio-pullo sisältää 5 ml liuosta. Zoledronic acid Actavis toimitetaan pakkauksissa, joissa on 1, 4 tai 10 injektio-pulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjörður
Islanti

Valmistaja

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (MI)
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Actavis Group PTC ehf.
Ísland/Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

България

Актавис ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

Actavis Group PTC ehf.
Island
Tel: +354 5503300

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: +34 916308645

France

Actavis Group PTC ehf.
Islande
Tél: +354 5503300

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Actavis Group PTC ehf.
Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +356 21693533

Nederland

Actavis Group PTC ehf.
Ísland
Tel: +354 5503300

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Actavis Group PTC ehf.
Islândia
Tel: +354 5503300

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Actavis Group PTC ehf.
Islanda
Tel: +354 5503300

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271385257

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Zoledronic acid Actavis -valmisteen käyttövalmiiksi saattaminen ja anto

- Valmistaaksesi 4 mg Zoledronic acid Actavista sisältävän infuusioliuoksen sinun tulee laimentaa Zoledronic acid Actavis -konsentraatti (5 ml) 100 ml:lla infuusionestettä, joka ei sisällä kalsiumia tai muuta kahdenarvoisia kationeja. Jos tarvitset tavallista pienemmän Zoledronic acid Actavis -annoksen, vedä ensin ruiskuun alla olevan ohjeen mukainen tilavuus infuusiokonsentraattia, ja laimenna sitten se edelleen 100 ml:lla infuusionestettä. Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi laimentamiseen on käytettävä joko 0,9 % m/V natriumkloridiliuosta tai 5 % m/V glukoosiliuosta.

Älä sekoita Zoledronic acid Actavis -infuusiokonsentraattia kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältäviin liuoksiin, kuten Ringerin-laktaattiin.

Pienennettyjen Zoledronic acid Actavis -annosten valmistusohjeet:

Vedä ruiskuun tarvittava tilavuus infuusiokonsentraattia 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.
- Vain kertakäyttöön. Mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä. Vain hiukkasetonta ja kirkasta liuosta ilman silmin nähtäviä värjäytymiä saa käyttää. Infuusio on valmistettava aseptista tekniikkaa noudattaen.
 - Kesto aika laimentamisen jälkeen: Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti 2 - 8 °C:ssa sekä 25 °C:ssa, kun konsentraatti on laimennettu 100 ml:aan 0,9 % w/v natriumkloridiliuosta tai 5 % w/v glukoosiliuosta. Mikrobiologiselta kannalta infuusioliuos on käytettävä heti laimentamisen jälkeen. Jos liuosta ei käytetä heti, ovat säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä loppukäyttäjän vastuulla, eivätkä nämä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C - 8 °C:ssa. Jos liuosta säilytetään jääkapissa, sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.

- Tsoledronihappoa sisältävä liuos annetaan 15 minuuttia kestäväenä kertainfuusiona laskimoon, omaa erillistä infuusioletkua käyttäen. Riittävän nesteytyksen varmistamiseksi potilaan nesteytystila on arvioitava ennen ja jälkeen Zoledronic acid Actavis -annoksen antoa.
- Koska Zoledronic acid Actavis -valmisteen yhteensopivuudesta muiden laskimoon annettavien aineiden kanssa ei ole tietoa, Zoledronic acid Actavis -lääkettä ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden/aineiden kanssa, ja se on aina annettava oman erillisen infuusiolinjan kautta.

Miten Zoledronic acid Actavista säilytetään

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Zoledronic acid Actavista injektio­pullossa ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Katso Zoledronic acid Actavis -valmisteen laimentamisen jälkeinen kesto­aika yllä kohdasta ”Kesto­aika laimentamisen jälkeen”.