

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi ml konsentraattia sisältää 0,8 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

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 tsoledronihappoa. Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan tsoledronihapolla.

#### 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 Hospira -hoitoa voidaan harkita vain riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 400 mikromol/l tai > 4,5 mg/dl, ei otettu mukaan 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 tsoledronihappohoitoa potilaille, joilla on multipple myelooma tai kiinteiden kasvaimien aiheuttamia metastaatista luuleesioita, on seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) määritettävä. CLcr on laskettu seerumin kreatiniinista Cockcroft-Gaultin kaavalla. Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei suositeta potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaksi munuaisten vajaatoiminnaksi määritetään tälle potilasryhmälle CLcr < 30 ml/min. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 mikromol/l tai > 3,0 mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tsoledronihappotutkimuksiin.

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

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittelut tsoledronihappoannos*
> 60	4,0 mg tsoledronihappoa
50–60	3,5 mg* tsoledronihappoa
40–49	3,3 mg* tsoledronihappoa
30–39	3,0 mg* tsoledronihappoa

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

Hoidon aloituksen jälkeen: seerumin kreatiniini on mitattava ennen jokaista tsoledronihappoannosta 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. Tsoledronihappohoito tulee aloittaa uudestaan samalla annoksella, jota annettiin ennen hoidon keskeyttämistä.

### Pediatriset potilaat

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

## Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic Acid Hospira infuusiokonsentraatti, liuosta varten, joka on edelleen laimennettu 100 ml:aan nestettä (ks. kohta 6.6), tulee antaa vähintään 15 minuuttia kestäväenä kerta-annosinfuusiona laskimoon.

Potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjä tsoledronihappoannoksia (ks. kohta ”Annostus” yllä ja kohta 4.4).

### Pienennettyjen Zoledronic Acid Hospira -annosten valmistusohjeet

Vedä ruiskuun tarvittava tilavuus infuusiokonsentraattia seuraavasti:

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Ruiskuun vedetty määrä infuusiokonsentraattia on edelleen laimennettava 100 ml:lla steriiliä 0,9 % m/V natriumkloridi-injektionestettä (ks. kohta 4.4) tai 5 % m/V glukoosiliuosta. Annos tulee antaa vähintään 15 minuutin kestoisena kertainfuusiona laskimoon.

Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältävien infuusionesteiden, kuten Ringer-laktaatin kanssa, ja se on annettava kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua.

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen ja jälkeen Zoledronic Acid Hospira -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 tsoledronihapon 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 tsoledronihappohoidon aloittamisen jälkeen. Lyhytaikainen tukihoito voi olla tarpeen hypokalsemian, hypofosfatemian tai hypomagnesemian ilmetessä. Hoitamattomien hyperkalsemiapotilaiden munuaisten toiminta on yleensä jonkin verran heikentynyttä, minkä vuoksi on harkittava munuaisten toiminnan huolellista seuranta.

Muita tsoledronihappoa vaikuttavana aineena sisältäviä lääkevalmisteita käytetään osteoporoosin ja Pagetin luutaudin hoitoon. Zoledronic Acid Hospira -hoitoa saaville potilaille ei saa samanaikaisesti antaa näitä lääkevalmisteita tai muita bisfosfonaatteja, 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 tsoledronihappohoidolla 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 tehotta 2–3 kuukauden kuluttua.

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

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

Koska tsoledronihappo voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, eikä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavia potilaita (kliinisissä tutkimuksissa kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavien potilaiden osalta määritelty seuraavasti: seerumin kreatiniini  $\geq 400$  mikromol/l tai  $\geq 4,5$  mg/dl, ja luumetastaaseja omaavien syöpäpotilaiden osalta seuraavasti: seerumin kreatiniini  $\geq 265$  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, tsoledronihapon 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 tsoledronihappoa. Markkinoille tulon jälkeinen kokemus ja kirjallisuus viittaavat kasvaintyyppiin (edennyt rintasyöpä, multippeli 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 tulee huomioida arvioitaessa yksittäisen henkilön riskiä saada leuan osteonekroosi:

- bisfosfonaatin teho (riski on suurempi potenteilla yhdisteillä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon 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
- aikaisempi hammassairaus, huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet (esim. hampaan poistot) ja huonosti sopivat hammasproteesit.

Kaikkia potilaita tulee rohkaista tsoledronihappohoidon aikana säilyttämään hyvä suuhygienia, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti suun alueella esiintyvistä oireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai haavaumien parantumattomuudesta tai eritevuodosta.

Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa vasta tarkan harkinnan jälkeen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa tulee välttää. Jos potilaalle bisfosfonaattihoidon aikana kehittyä 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 leuan osteonekroosi. 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 difosfonaattien 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 difosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Lisäksi on raportoitu lähinnä aikuisilla Zoledronic Acid Hospira -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 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.

#### Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä 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 rasisuurtumia, 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 epätyypillistä reisiluun murtumaa, on harkittava bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä tilanteen arvioinnin ajaksi. Keskeyttämispäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioitiin.

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

### Hypokalsemia

Hypokalsemiaa on raportoitu tsoledronihappohoitoa saaneilla potilailla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia haittavaikutuksia (mukaan lukien kouristukset, hypestesia ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksen seurauksena. Sairaalahoitoa vaatineita vaikea-asteisia hypokalsemiatapauksia on raportoitu. Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla potilaan henkeä uhkaava (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava, kun tsoledronihappoa annetaan yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalsemiaa, koska näillä valmisteilla saattaa olla synergistinen vaikutus, joka aikaansaa vaikean hypokalsemian (ks. kohta 4.5). Seerumin kalsium tulee mitata ja hypokalsemia korjata ennen tsoledronihappohoidon aloittamista. Potilaille on annettava riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste voidaan laimentaa natriumia sisältäviin liuoksiin (ks. kohta 4.2), mikä pitää ottaa huomioon potilaan kaikista lähteistä saamassa natriumin kokonaismäärässä.

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

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

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

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

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

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä Zolendronic Acid Hospira -valmistetta samanaikaisesti antiangiogeenisten lääkevalmisteiden kanssa, sillä leuan osteonekroositapauksen esiintyvyyden on havaittu lisääntyneen potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa em. lääkkeillä..

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

### Raskaus

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

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tsoledronihappo ihmisen rintamaitoon. Tsoledronihappo on vasta-aiheista imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Haittavaikutukset, kuten huimaus ja uneliaisuus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, joten varovaisuutta on noudatettava tsoledronihappohoidon aikaisessa autolla ajossa ja koneiden käytössä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Tärkeät identifioidut riskit tsoledronihapon hyväksytyjen indikaatioiden mukaisessa käytössä ovat seuraavat:

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



	Yleiset:	Anemia
	Melko harvinaiset:	Trombosytopenia, leukopenia
	Harvinaiset	Pansytopenia
<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>		
	Melko harvinaiset:	Yliherkkyysoireyksi
	Harvinaiset:	Angioneuroottinen ödeema
<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>		
	Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt
	Harvinaiset:	Sekavuus
<b><i>Hermosto</i></b>		
	Yleiset:	Päänsärky
	Melko harvinaiset:	Heitehuimaus, tuntoharhat, dysgeusia, heikentynyt tuntoherkkyys, lisääntynyt tuntoherkkyys, vapina, uneliaisuus
	Hyvin harvinaiset:	Kouristukset, hypestesia ja tetania (hypokalsemian seurauksena)
<b><i>Silmät</i></b>		
	Yleiset:	Konjunktiviitti
	Melko harvinaiset:	Näön sumentuminen, silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti) ja silmäkuopan tulehdus
	Harvinaiset	Suonikalvoston tulehdus
	Hyvin harvinaiset:	Episkleriitti
<b><i>Sydän</i></b>		
	Melko harvinaiset:	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, eteisvärinä, pyörtymiseen tai verenkiertokollapsiin johtava matala verenpaine
	Harvinaiset:	Sydämen harvialyöntisyys, sydämen rytmihäiriöt (hypokalsemian seurauksena)
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>		
	Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä, keuhkoputkien supistuminen
	Harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>		
	Yleiset:	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus
	Melko harvinaiset:	Ripuli, ummetus, vatsakivut, ruoansulatushäiriöt, suutulehdus, kuiva suu
<b><i>Iho ja ihonalainen kudokset</i></b>		

	Melko harvinaiset:	Kutina, ihottuma [mukaan lukien punoittavat ihottumat ja täpläiset (makulaariset) ihottumat], lisääntynyt hikoilu
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></b>		
	Yleiset:	Luukipu, lihaskipu, nivelkipu, yleistynyt kipu
	Melko harvinaiset:	Lihasspasmit, leuan osteonekroosi
	Hyvin harvinainen	Korvakäytävän osteonekroosi (bifosfonaattien luokkahaittavaikutus) ja muiden anatomisten osien osteonekroosi (mukaan lukien reisiluu ja lonkka)
<b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>		
	Yleiset:	Munuaisten toiminnan heikkeneminen
	Melko harvinaiset:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, hematuria, proteinuria
	Harvinaiset	Hankittu Fanconin oireyhtymä
<b><i>Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>		
	Yleiset:	Kuume, flunssankaltainen oireyhtymä (johon liittyy uupumusta, vilunväristyksiä, huonovointisuutta ja punastumisreaktioita)
	Melko harvinaiset:	Voimattomuus, perifeerinen turvotus, injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien kipu, ärtyminen, turvotus, kovettuminen), rintakipu, painon nousu, anafylaktinen reaktio/sokki, urtikaria
	Harvinaiset:	Akuutin vaiheen reaktion oireina artriitti ja nivelurvotus
<b><i>Tutkimukset</i></b>		
	Hyvin yleiset:	Hypofosfatemia
	Yleiset:	Veren kreatiniini- ja urea-arvojen nousu, hypokalsemia
	Melko harvinaiset:	Hypomagnesemia, hypokalemia
	Harvinaiset:	Hyperkalemia, hypernatremia

### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

#### *Munuaisten toiminnan heikkeneminen*

Tsoledronihapon käyttöön on liittynyt raportteja munuaisten toimintahäiriöistä. Tsoledronihapon rekisteröintitutkimuksissa tutkittiin luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisyä luustoon levinneen syövän osalta. Kerättyjen turvallisuustietojen poolatusta 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 suurentaa todennäköisyyttä munuaistoiminnan heikentymiselle, ovat nestehukka, ennestään olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta, useat tsoledronihappo- tai muiden bisfosfonaattien hoitojaksot, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö sekä infuusioajan lyhentäminen alle suositusten. Munuaistoiminnan heikkenemistä sekä sen etenemistä munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysihoidon saakka on raportoitu jo ensimmäisen tai yhden ainoan 4 mg:n tsoledronihappoannoksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### *Leuan osteonekroosi*

Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu ensisijaisesti syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita (esim. 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 haittatahtumina 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 artriitti ja sen seurauksena nivelturvotus. Aika oireiden ilmaantumiseen on  $\leq 3$  päivää tsoledronihappoinfuusion jälkeen. Reaktioita voidaan myös kuvata ”flunssankaltaisiksi” tai ”annoksen jälkeisiksi” oireiksi.

#### *Epätyypilliset reisiluun murtumat*

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

Epätyypilliset 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 tsoledronihappohoidon ja raportoitujen hypokalsemiatapausten sekä niiden seurauksena kehittyneiden rytmihäiriötapausten yhteydestä. Lisäksi on olemassa näyttöä hypokalsemian ja sen yhteydessä raportoitujen sekundaaristen neurologisten tapahtumien, kuten kouristusten, hypestesian ja tetanian, välisestä yhteydestä (ks. kohta 4.4).

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 resorptio 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 tehokas luun resorptio 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-adheesiivisen/-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 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 merkitseviä kuukausina 3, 9, 21 ja 24. Tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden potilaiden ryhmässä havaittiin vähemmän patologisia murtumia. Hoidon teho oli heikompi potilailla, jolla oli blastisia leesioita. Lääkkeen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 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.

<b>Taulukko 2:</b> Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpötilaat)						
	<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat *</u>		<u>Luustoon kohdistunut sädehoito</u>	
	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke
N	214	208	214	208	214	208
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	38	49	17	25	26	33
p-arvo	0,028		0,052		0,119	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	488	321	NR	NR	NR	640
p-arvo	0,009		0,020		0,055	
Luustosairastuvuus	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-arvo	0,005		0,023		0,060	
Riskin pieneneminen sairastaa useita eri tapahtumia** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,002		NA		NA	

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour-induced hypercalcaemia)

**Taulukko 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 tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke
N	257	250	257	250	257	250
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	39	48	16	22	29	34
p-arvo	0,039		0,064		0,173	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	236	155	NR	NR	424	307
p-arvo	0,009		0,020		0,079	
Luustosairastuvuus	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-arvo	0,012		0,066		0,099	
Riskin pieneneminen sairastaa useita eri 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 4 mg:n tsoledronihappoannoksia 90 mg:n pamidronaattiannoksiin annosteltuina joka 3.–4. viikko. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli multippeli 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 %:n 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 multipplela myeloomaa sairastavat potilaat)

	<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luun sädehoito</u>	
	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	48	52	37	39	19	24
p-arvo	0,198		0,653		0,037	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	376	356	NR	714	NR	NR
p-arvo	0,151		0,672		0,026	
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 eri tapahtumia** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,030		NA		NA	

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour-induced hypercalcaemia)

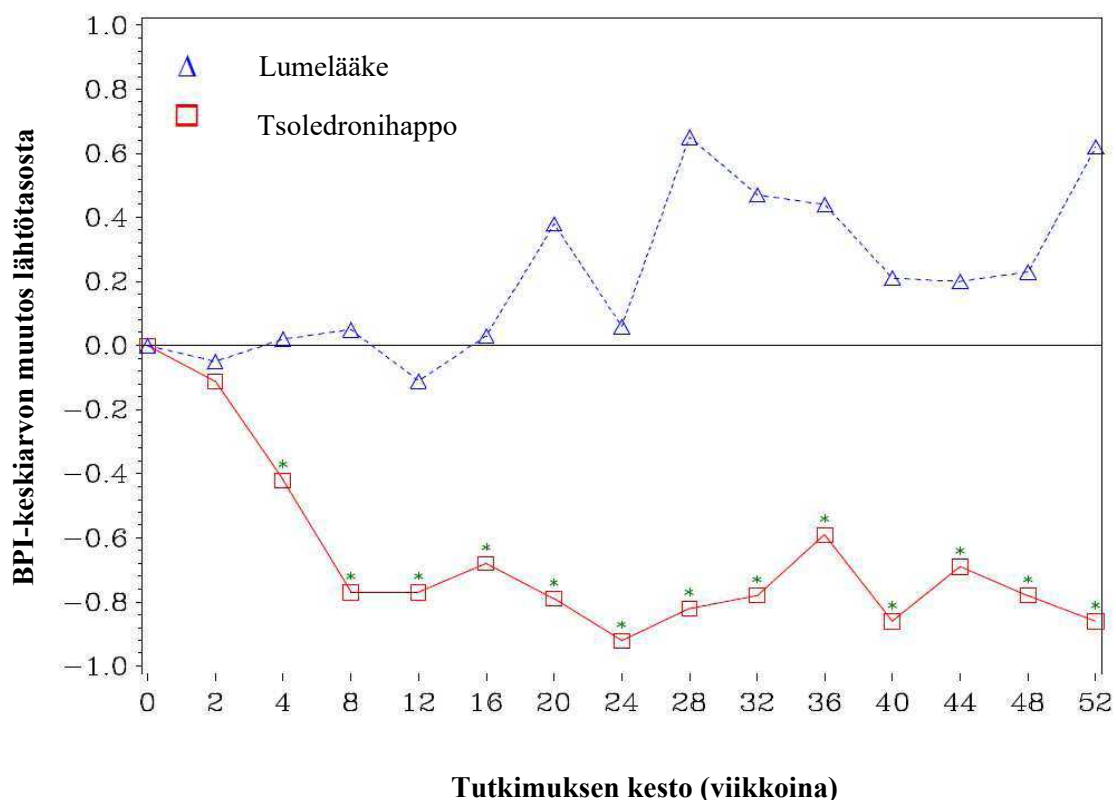
Tsoledronihappoa 4 mg:n annoksin tutkittiin myös kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 228 potilasta, joilla oli rintasyövän aiheuttamia dokumentoituja luumetastaaseja. Tutkimuksessa arvioitiin tsoledronihapon (4 mg:n annoksin) vaikutusta luustoon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

Luustotapahtumien ilmaantuvuusnopeus oli tsoledronihapolla 0,628 ja lumelääkkeellä 1,096 (tapahtumat/potilasvuosi). Tsoledronihappohoitoa saaneessa ryhmässä 29,8 %:lla potilaista oli vähintään yksi luustotapahtuma (hyperkalsemiaa lukuun ottamatta), kun lumeryhmässä vastaava luku oli 49,6 % (p = 0,003). Tsoledronihapporyhmässä ensimmäisen luustotapahtuman kehittymiseen

kuluvan ajan mediaania ei saavutettu tutkimuksen loppuun mennessä, ja kehittymiseen kuluvan ajan todettiin pidentyneen huomattavasti lumelääkehoitoon verrattuna ( $p = 0,007$ ). Monitapahtuma-analyyseissä 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 syöpäpotilailla, 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 % lv: 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 myeloomapotilailla (4,3 %) ja matalimmat rintasyöpäpotilailla (2,4 %). Vahvistettujen ONJ-tapausten määrä oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi potilailla, joilla oli multipple myelooma ( $p = 0,03$ ), kuin muita 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 tsoledronihappoannoksen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

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

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

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

**Taulukko 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:	Vatsakivut
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		
	Yleiset:	Raajakivut, nivelkivut, muskuloskeletaalin 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 esiintyvyys oli < 5 %, arvioitiin lääketieteellisesti ja kävi ilmi, että nämä tapaukset olivat yhdenmukaiset ohjeiden mukaisesti käytetyn tsoledronihapon hyvin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8)

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

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

## 5.2 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 suurenevat nopeasti saavuttaen huippunsa infuusion lopussa. Tämän jälkeen pitoisuudet pienenevät nopeasti siten, että ne ovat alle 10 % korkeimmasta arvostaan 4 tunnin kuluttua ja alle 1 %:n korkeimmasta arvostaan 24 tunnin kuluttua infuusiosta. Tämän jälkeen seuraa 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. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso, jonka terminaalinen puoliintumisaika on  $t_{1/2\gamma}$  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  $39 \pm 16$  % 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  $5,04 \pm 2,51$  l/h, eivätkä potilaan sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi infuusion lopussa saavutettavaa tsoledronihappopitoisuutta 30 %:lla, mutta se ei vaikuttanut AUC-arvoon.

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

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

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa siten, että munuaispuhdistuman on todettu olevan  $75 \pm 33$  % kreatiniinipuhdistumasta. Kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 64 tutkitulla syöpäpotilaalla oli  $84 \pm 29$  ml/min (vaihteluväli 22–143 ml/min). Populaatioanalyysin perusteella potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 20 ml/min (vaikea

munuaisten vajaatoiminta), ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 37 % siitä arvosta, joka on 84 ml/min kreatiniinipuhdistuman omaavalla potilaalla. Vastaavasti potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 50 ml/min (kohtalainen munuaisten vajaatoiminta), ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 72 % siitä arvosta, joka on 84 ml/min kreatiniinipuhdistuman omaavalla potilaalla. Tsoledronihapon farmakokinetiikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) osalta on vain rajallisesti tietoa.

*In vitro* -tutkimuksessa tsoledronihapolla oli vähäinen affiniteetti ihmisen veren solukomponentteihin. Keskimääräinen veren ja plasman konsentraatioiden suhde oli 0,59 konsentraatioiden vaihteluvälin ollessa 30–5000 ng/ml. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ja sitoutumaton tsoledronihappo-osuus vaihtelee 60 %:sta 77 %:iin tsoledronihappopitoisuuksilla 2 ng/ml ja 2000 ng/ml.

### Erityispotilasryhmät

#### Pediatriset potilaat

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Akuutti toksisuus

Suurin ei-letaali 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 toistetuina annoksina tehdyissä tutkimuksissa oli primaarin hohkaluun määrän lisääntyminen kasvavien eläinten pitkien luiden metafyysialueilla lähes kaikilla annostasoilla. Tämä oli merkinä valmisteen farmakologisesta luun resorptiota estävästä vaikutuksesta.

Munuaisvaikutuksia koskevat turvallisuusmarginaalit olivat kapeat pitkäaikaisissa, toistuvien parenteraalisten annosten suoritetuissa eläintutkimuksissa. Kumulatiivinen haittavaikutukseton taso (NOAEL) kerta-annostutkimuksessa (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 annoksina, 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 Hospira on laimennettava 0,9 % m/V natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % m/V glukoosiliuoksella.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältävien infuusionesteiden, kuten Ringer-laktaatin, kanssa ja se on annettava kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Laimentamisen jälkeen: Mikrobiologiselta kannalta laimennettu infuusioliuos on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa. Kylmässä säilytetyn liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen sen antamista potilaalle.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun infuusionesteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

6 ml:n kirkas tyyppi I lasista valmistettu injektiopullo tai 5 ml:n muovinen injektiopullo, joissa on fluoropolymeeripäällysteinen halobutyylitulppa, alumiinisinetti ja irti napsautettava korkki.

#### Pakkauskoko

Zoledronic Acid Hospira on saatavana 1 injektiopullon pakkauksina.

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

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

Lisätietoja Zoledronic Acid Hospira -valmisteen käsittelystä sekä valmistusohjeet pienennettyjä annoksia varten on annettu kohdassa 4.2.

Infuusion valmiiksi saattamisessa on noudatettava aseptista työskentelytekniikkaa. Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Terveydenhuollon ammattilaisten on huomioitava, että käyttämättä jäänyttä Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei saa hävittää viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

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

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. elokuuta 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 100 ml:n pussi sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

Yksi ml liuosta sisältää 0,04 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml sisältää 360 mg natriumia per annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

Vain laskimoon annettavien bisfosfonaattien antoon perehtynyt terveydenhuollon henkilöstö saa määrätä ja antaa potilaille tsoledronihappoa. Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic Acid Hospira -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 Hospira -hoitoa voidaan harkita vain riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli  $> 400$  mikromol/l tai  $> 4,5$  mg/dl, ei otettu mukaan 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 tsoledronihappohoitoa potilaille, joilla on multippeli myelooma tai kiinteiden kasvaimien aiheuttamia metastaattisia luuleesioita, on seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) määritettävä. CLcr on laskettu seerumin kreatiinista Cockcroft-Gaultin kaavalla. Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei suositeta potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaksi munuaisten vajaatoiminnaksi määritetään tälle potilasryhmälle CLcr  $< 30$  ml/min. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli  $> 265$  mikromol/l tai  $> 3,0$  mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tsoledronihappotutkimuksiin.

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali (määritelty CLcr  $> 60$  ml/min), tsoledronihappoa 4 mg/100 ml sisältävää infuusionestettä voidaan antaa suoraan ilman käyttöönvalmistusta. Potilaille, joilla on luumetastaaseja ja ennen hoidon aloittamista lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjä Zoledronic Acid Hospira -annoksia. Lieväksi tai kohtalaiseksi munuaisten vajaatoiminnaksi määritetään tälle potilasryhmälle CLcr 30–60 ml/min (ks. myös kohta 4.4):

<b>Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Suosittelut Zoledronic Acid Hospira -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•tunti/l) (CLcr = 75 ml/min). Pienennetyt annokset saavien munuaisten vajaatoimintapotilaiden oletetaan saavuttavan sama AUC-arvo kuin potilaiden, joiden kreatiniinipuhdistuma on 75 ml/min.

Hoidon aloituksen jälkeen: seerumin kreatiniini on mitattava ennen jokaista Zoledronic Acid Hospira -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 Hospira -hoito tulee aloittaa uudestaan samalla annoksella, jota annettiin ennen hoidon keskeyttämistä.



## *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic Acid Hospira infuusiokonsentraatti, liuosta varten tulee antaa vähintään 15 minuuttia kestävästä kerta-annosinfuusiona laskimoon.

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali (määritelty CL<sub>Cr</sub> > 60 ml/min), tsoledronihappoa 4 mg/100 ml sisältävää infuusionestettä ei pidä laimentaa edelleen.

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

Pienennettyjen annosten valmistamiseksi potilaille, joilla on lähtötason CL<sub>Cr</sub> ≤ 60 ml/min, katso alla olevaa taulukkoa 1. Poista osoitettu määrä Zoledronic Acid Hospira -liuosta pussista ennen antoa.

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

<b>Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Poista seuraava määrä Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuusionestettä (ml)</b>	<b>Mukautettu annos (mg tsoledronihappoa)</b>
50–60	12,0	3,5
40–49	18,0	3,3
30–39	25,0	3,0

Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei saa sekoittaa muiden infuusionesteiden kanssa, ja se on annettava kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua.

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen ja jälkeen Zoledronic Acid Hospira -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 tsoledronihapon 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 tsoledronihappohoidon aloittamisen jälkeen. Lyhytaikainen tukihoido voi olla tarpeen hypokalsemian, hypofosfatemian tai hypomagnesemian

ilmetessä. Hoitamattomien hyperkalsemiapotilaiden munuaisten toiminta on yleensä jonkin verran heikentynyttä, minkä vuoksi on harkittava munuaisten toiminnan huolellista seuranta.

Muita tsoledronihappoa vaikuttavana aineena sisältäviä lääkkeitä käytetään osteoporoosin ja Pagetin luutaudin hoitoon. Zoledronic Acid Hospira -hoitoa saaville potilaille ei saa samanaikaisesti antaa tsoledronihappoa tai muita bisfosfonaatteja, 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 tsoledronihappohoidolla 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 tehot 2–3 kuukauden kuluttua.

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

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

Koska tsoledronihappo voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, eikä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavia potilaita (kliinisissä tutkimuksissa kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastavien potilaiden osalta määritelty seuraavasti: seerumin kreatiniini  $\geq 400$  mikromol/l tai  $\geq 4,5$  mg/dl, ja luumetastaaseja omaavien syöpäpotilaiden osalta seuraavasti: seerumin kreatiniini  $\geq 265$  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, tsoledronihapon 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 tsoledronihappoa. Markkinoille tulon jälkeinen kokemus ja kirjallisuus viittaavat kasvaintyyppiin (edennyt rintasyöpä, multippeli 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 tulee huomioida arvioitaessa yksittäisen henkilön riskiä saada leuan osteonekroosi:

- bisfosfonaatin teho (riski on suurempi potenteilla yhdisteillä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon 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
- aikaisempi hammassairaus, huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet (esim. hampaan poistot) ja huonosti sopivat hammasproteesit.

Kaikkia potilaita tulee rohkaista tsoledronihappohoidon aikana säilyttämään hyvä suuhygienia, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti suun alueella esiintyvistä oireista, kuten hampaiden heilumisesta, kivusta tai turvotuksesta tai haavaumien parantumattomuudesta tai eritevuodosta.

Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa vasta tarkan harkinnan jälkeen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa tulee välttää. 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 kehittyy leuan osteonekroosi. 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 difosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektiot tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos difosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Lisäksi on raportoitu lähinnä aikuisilla Zoledronic Acid Hospira -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 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 rasisuurmurtumia, 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 bisfosfonaattihoitoon keskeyttämistä tilanteen arvioinnin ajaksi. Keskeyttämisspäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin.

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

### Hypokalsemia

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

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 360 mg natriumia per annos, joka vastaa 18 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisaannosta (RDI) aikuisille.

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

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

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

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

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

Varovaisuuteen on syytä käytettäessä Zolendronic Acid Hospira -valmistetta samanaikaisesti antiangiogeenisten lääkevalmisteiden kanssa, sillä leuan osteonekroositapauksien esiintyvyyden on havaittu lisääntyneen potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa em. lääkkeillä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus ja uneliaisuus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, joten varovaisuutta on noudatettava tsoledronihappohoidon aikaisessa autolla ajossa ja koneiden käytössä.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Tärkeät identifioidut riskit tsoledronihapon hyväksytyjen indikaatioiden mukaisessa käytössä ovat seuraavat:

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

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

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

### **Taulukko 2**

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

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

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

### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

#### *Munuaisten toiminnan heikkeneminen*

Tsoledronihapon käyttöön on liittynyt raportteja munuaisten toimintahäiriöistä. Tsoledronihapon rekisteröintitutkimuksissa tutkittiin luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisyä luustoon levinneen syövän osalta. Kerättyjen turvallisuustietojen poolatussa analyysissä tsoledronihapon epäiltyjen munuaistoiminnan heikentymisen haittatapahtumien (haittavaikutuksia) esiintymistiheys oli seuraava: multippeli myelooma (3,2 %), prostatasyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkasyöpä 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*

Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu ensisijaisesti syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita (esim. 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 artriitti ja sen seurauksena nivelturvotus. Aika oireiden ilmaantumiseen on  $\leq 3$  päivää tsoledronihappoinfuusion jälkeen. Reaktioita voidaan myös kuvata ”flunssankaltaisiksi” tai ”annoksen jälkeisiksi” oireiksi.

#### *Epätavalliset reisiluun murtumat*

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

Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

#### *Hypokalsemiaan liittyvät haittavaikutukset*

Hypokalsemia on tärkeä, tsoledronihapon käyttöaiheiden mukaisessa käytössä todettu riski. Kliinisissä tutkimuksissa ja lääkkeen markkinoille tulon jälkeen todettujen tapausten arvioinnin perusteella on riittävästi näyttöä tsoledronihappohoidon ja raportoitujen hypokalsemiatapausten sekä niiden seurauksena kehittyneiden rytmihäiriötapausten yhteydestä. Lisäksi on olemassa näyttöä hypokalsemian ja sen yhteydessä raportoitujen sekundaaristen neurologisten tapahtumien, kuten kouristusten, hypestesian 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. Terveystieteiden 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 molekyyalitasolla ei kuitenkaan vielä tunneta. Pitkäaikaisten eläintutkimusten mukaan tsoledronihappo estää luun resorptiota vaikuttamatta haitallisesti luun muodostukseen, mineralisaatioon tai sen mekaanisiin ominaisuuksiin.

Sen lisäksi, että tsoledronihappo on tehokas luun resorption estäjä, sillä on myös useita kasvainten kasvua estäviä ominaisuuksia, jotka saattavat myötävaikuttaa sen tehoon metastoittaisen 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-adheesiivisen/-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 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 merkitseviä kuukausina 3, 9, 21 ja 24. Tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden potilaiden ryhmässä havaittiin vähemmän patologisia murtumia. Hoidon teho oli heikompi potilailla, jolla oli blastisia leesioita. Lääkkeen tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 3.

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

<b>Taulukko 3:</b> Lääkkeen tehoa koskevat tulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpäpotilaat)						
	<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat *</u>		<u>Luustoon kohdistunut sädehoito</u>	
	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke
N	214	208	214	208	214	208
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	38	49	17	25	26	33
p-arvo	0,028		0,052		0,119	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	488	321	NR	NR	NR	640
p-arvo	0,009		0,020		0,055	
Luustosairastuvuus	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-arvo	0,005		0,023		0,060	
Riskin pieneneminen sairastaa useita eri tapahtumia** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,002		NA		NA	

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour-induced hypercalcaemia)

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

	<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luustoon kohdistunut sädehoito</u>	
	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke	4 mg tsoledronihappoa	lumelääke
N	257	250	257	250	257	250
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	39	48	16	22	29	34
p-arvo	0,039		0,064		0,173	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	236	155	NR	NR	424	307
p-arvo	0,009		0,020		0,079	
Luustosairastuvuus	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-arvo	0,012		0,066		0,099	
Riskin pieneneminen sairastaa useita eri 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 4 mg:n tsoledronihappoannoksia 90 mg:n pamidronaattiannoksiin annosteltuina joka 3.–4. viikko. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli multippeli 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 %:n riskin pienenemisen potilailla, joita hoidettiin 4 mg:lla tsoledronihappoa verrattuna pamidronaattihoitoa saaneisiin potilaisiin. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 5.

**Taulukko 5:** Tehoa koskevat tulokset (rintasyöpää ja multipplia myeloomaa sairastavat potilaat)

	<u>Mikä tahansa SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luun sädehoito</u>	
	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg	4 mg tsoledronihappoa	pamidronaatti 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Osuus potilaista, joilla ilmeni SRE-tapahtumia (%)	48	52	37	39	19	24
p-arvo	0,198		0,653		0,037	
Mediaaniaika SRE-tapahtumaan (vrk)	376	356	NR	714	NR	NR
p-arvo	0,151		0,672		0,026	
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 eri tapahtumia** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,030		NA		NA	

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

NR Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour-induced hypercalcaemia)

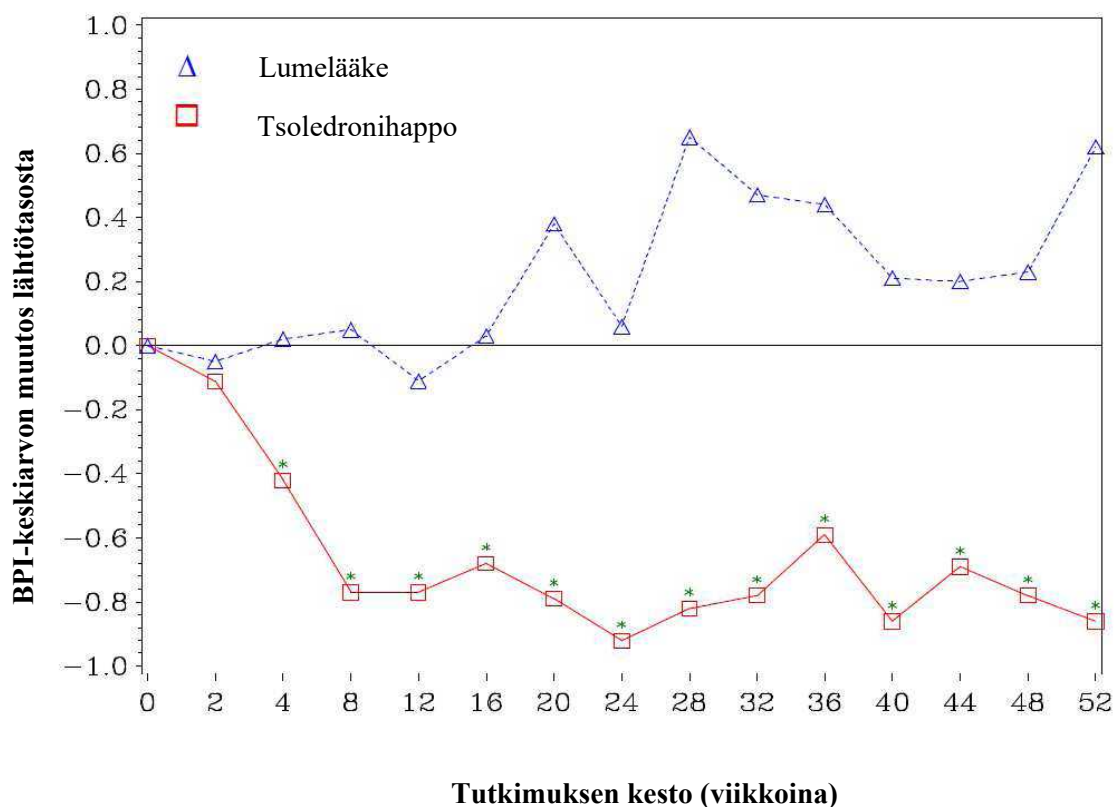
Tsoledronihappoa 4 mg:n annoksin tutkittiin myös kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 228 potilasta, joilla oli rintasyövän aiheuttamia dokumentoituja luumetastaaseja. Tutkimuksessa arvioitiin tsoledronihapon (4 mg:n annoksin) vaikutusta luustoon liittyvien tapahtumien (skeletal related event, SRE) 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 syöpäpotilailla, 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 % lv: 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 myeloomapotilailla (4,3 %) ja matalimmat rintasyöpäpotilailla (2,4 %). Vahvistettujen ONJ-tapausten määrä oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi potilailla, joilla oli multipple myelooma ( $p = 0,03$ ), kuin muita 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 analyysia 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 6.** 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 tsoledronihappoannoksen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Kliinisissä tutkimuksissa 69 sellaista potilasta, joiden tila uusi tai jotka eivät vastanneet ensimmäiseen hoitoon (4 mg tai 8 mg tsoledronihappoa tai 90 mg pamidronaattia), hoidettiin uudelleen 8 mg:lla tsoledronihappoa. Näiden potilaiden vasteprosentti oli noin 52. Koska potilaita hoidettiin uudelleen vain 8 mg:n annoksin, tietoja vertaamiseksi 4 mg:n tsoledronihappoannokseen 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 hoitajakson päättymiseen saakka. Arvioidut hoitovaikutukset BMD:n suhteen olivat samankaltaiset, mutta tutkimusasetelma ei ollut riittävän vakuuttava vahvistamaan tsoledronihapon kliinistä paremmuutta BMD:n suhteen. Selkeä tehonäyttö jäi etenkin uupumaan murtumien tai kivun esiintyvyyden suhteen. Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla potilailla alaraajojen pitkien luiden murtumahaittoja ilmoitettiin noin 24 %:lla (reisiluu) ja 14 %:lla (sääriluu) tsoledronihappoa saaneista vs. 12 %:lla ja 5 %:lla pamidronaattihoitoa saaneista potilaista, taudin tyypistä ja murtumien syistä riippumatta. Murtumien kokonaisilmaantuvuus oli kuitenkin verrannollinen tsoledronihappo- ja pamidronaattihoitoa saaneilla potilailla, eli 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Murtumariskin tulkintaa vaikeuttaa se, että vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla potilailla esiintyy yleisesti murtumia jo itse tautiprosessinkin vuoksi.

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

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

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

	Hyvin yleiset:	Hypokalsemia
	Yleiset:	Hypofosfatemia

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

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

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

## 5.2 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 suurenevat nopeasti saavuttaen huippunsa infuusion lopussa. Tämän jälkeen pitoisuudet pienenevät nopeasti siten, että ne ovat alle 10 % korkeimmasta arvostaan 4 tunnin kuluttua ja alle 1 %:n korkeimmasta arvostaan 24 tunnin kuluttua infuusiosta. Tämän jälkeen seuraa 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 puoliintumisaajat ovat  $t_{1/2\alpha}$  0,24 ja  $t_{1/2\beta}$  1,87. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso, jonka terminaalinen puoliintumisaika on  $t_{1/2\gamma}$  146 tuntia. Joka 28. päivänä tapahtuneessa toistoannostelussa tsoledronihapon ei ole havaittu kumuloituvan 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  $5,04 \pm 2,51$  l/h, eivätkä potilaan sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi infuusion lopussa saavutettavaa tsoledronihappopitoisuutta 30 %:lla, mutta se ei vaikuttanut AUC-arvoon.

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

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

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa siten, että munuaispuhdistuman on todettu olevan  $75 \pm 33$  % kreatiniinipuhdistumasta. Kreatiniinipuhdistuman keskiarvo 64 tutkitulla syöpäpotilaalla oli  $84 \pm 29$  ml/min (vaihteluväli 22–143 ml/min). Populaatioanalyysin perusteella potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 20 ml/min (vaikea



munuaisten vajaatoiminta), ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 37 % siitä arvosta, joka on 84 ml/min kreatiniinipuhdistuman omaavalla potilaalla. Vastaavasti potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 50 ml/min (kohtalainen munuaisten vajaatoiminta), ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 72 % siitä arvosta, joka on 84 ml/min kreatiniinipuhdistuman omaavalla potilaalla. Tsoledronihapon farmakokinetiikasta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) osalta on vain rajallisesti tietoa.

*In vitro* -tutkimuksessa tsoledronihapolla oli vähäinen affiniteetti ihmisen veren solukomponentteihin. Keskimääräinen veren ja plasman konsentraatioiden suhde oli 0,59 konsentraatioiden vaihteluvälin ollessa 30–5000 ng/ml. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä ja sitoutumaton tsoledronihappo-osuus vaihtelee 60 %:sta 77 %:iin tsoledronihappopitoisuuksilla 2 ng/ml ja 2000 ng/ml.

### Erityispotilasryhmät

#### Pediatriset potilaat

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Akuutti toksisuus

Suurin ei-letaali 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 toistetuina annoksin tehdyissä tutkimuksissa oli primaarin hohkaluun määrän lisääntyminen kasvavien eläinten pitkien luiden metafyysialueilla lähes kaikilla annostasoilla. Tämä oli merkinä valmisteen farmakologisesta luun resorptiota estävästä vaikutuksesta.

Munuaisvaikutuksia koskevat turvallisuusmarginaalit olivat kapeat pitkäaikaisissa, toistuvien parenteraalisten annosten suoritetuissa eläintutkimuksissa. Kumulatiivinen haittavaikutukseton taso (NOAEL) kerta-annostutkimuksessa (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  
Natriumkloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton pussi: 2 vuotta.

Avaamisen jälkeen: Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika tavallisesti saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C lämpötilassa. Kylmässä säilytetyn liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen sen antamista potilaalle.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun infuusionesteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

100 ml:n polypropeenipussi, jossa on polypropeenista valmistettu kierrettävä korkillinen portti ja polyesteristä/polypropeenista valmistetta ulkokääre.

#### Pakkauskoko

Zoledronic Acid Hospira on saatavana 1 pussin pakkauksina.

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

Infuusion valmiiksi saattamisessa on noudatettava aseptista työskentelytekniikkaa. Vain yhtä käyttökertaa varten.

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

Terveydenhuollon ammattilaisten on huomioitava, että käyttämättä jäänyttä Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei saa hävittää viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/800/003

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. elokuuta 2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pussi, jossa on 100 ml liuosta, sisältää 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg vedetöntä tsoledronihappoa (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pagetin luutaudin hoito aikuisilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Zoledronic Acid Hospira -hoidon yhteydessä.

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

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

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

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

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

### *Iäkkäät henkilöt (≥ 65-vuotiaat)*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Laskimoon.

Zoledronic Acid Hospira (5 mg 100 ml:ssa käyttövalmista infuusionestettä) annetaan hitaalla, tasaisella nopeudella käyttäen infuusiolaitetta, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Tietoa Zoledronic Acid Hospira -infuusiosta, ks. kohta 6.6.

Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic Acid Hospira -valmisteella.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bisfosfonaateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaan hypokalsemia (ks. kohta 4.4).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma on < 35 ml/min (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

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

### Munuaistoiminta

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

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

Seuraavat varotoimenpiteet tulee ottaa huomioon munuaishaittojen riskin vähentämiseksi:

- Kreatiniinipuhdistuma lasketaan todellisen painon mukaan Cockcroft–Gaultin kaavalla ennen jokaista Zoledronic Acid Hospira -annosta.
- Ohimenevä seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

- Seerumin kreatiniinipitoisuuden seuranta tulisi harkita korkean riskin potilaille.
- Tsoledronihappoa on käytettävä varoen samanaikaisesti muiden munuaistoimintaan mahdollisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).
- Potilaiden, erityisesti iäkkäiden potilaiden ja niiden, jotka saavat diureetteja, tulee olla asianmukaisesti nesteytettyjä ennen tsoledronihappohoidon aloittamista.
- Tsoledronihapon kerta-annos ei saa ylittää 5 mg:aa ja infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia (ks. kohta 4.2).

### Hypokalsemia

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

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

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan tsoledronihappohoidon yhteydessä. Lisäksi erityisesti suositellaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan tsoledronihapon annon jälkeen (ks. kohta 4.2). Potilaiden tulee olla tietoisia hypokalsemian oireista ja heitä tulee riittävästi kliinisesti seurata riskijakson aikana. Seerumin kalsiumpitoisuuden mittausta suositellaan Pagetin luutautia sairastaville potilaille ennen tsoledronihappoinfuusion antamista.

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

### Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet tsoledronihappoa osteoporoosin hoitoon (ks. kohta 4.8).

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

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

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

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

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

### Korvakäytävän osteonekroosi

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

### Epättyypilliset reisiluun murtumat

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

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

### Akuutin vaiheen reaktiot

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

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

### Yleistä

Muita tsoledronihappoa vaikuttavana aineena sisältäviä lääkkeitä käytetään syöpätautien hoitoon. Zoledronic Acid Hospira -hoitoa saaville potilaille ei saa samanaikaisesti antaa näitä lääkevalmisteita tai muita bisfosfonaatteja, sillä näiden aineiden yhteenlaskettua vaikutusta ei tunneta.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

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

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

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

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Tsoledronihappoa ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille.

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

##### 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 peripartaalinen hypokalsemia (bisfosfonaattien luokkavaikutus), synnytysvaikeuksia ja tutkimuksen ennenaikainen lopettaminen. Niinpä näiden tulosten perusteella ei voida määrittää tsoledronihapon todellista vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisissä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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



## Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1**

<b><i>Infektiot</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Influenssa, nenänielun tulehdus
<b><i>Veri ja imukudos</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Anemia
<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>	<i>Tuntematon**</i>	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien harvinaisissa tapauksissa bronkokonstriktio, nokkosihottuma ja angioedeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i></b>	<i>Yleiset</i>	Hypokalsemia*
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ruokahalun heikentyminen
	<i>Harvinaiset</i>	Hypofosfatemia
<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus
<b><i>Hermosto</i></b>	<i>Yleiset</i>	Päänsärky, heitehuimaus
	<i>Melko harvinaiset</i>	Letargia, parestesiat, uneliaisuus, vapina, pyörtyminen, makuhäiriö
<b><i>Silmät</i></b>	<i>Yleiset</i>	Silmän verekyys
	<i>Melko harvinaiset</i>	Sidekalvotulehdus, silmäkipu
	<i>Harvinaiset</i>	Uveiitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikalvotulehdus
	<i>Tuntematon**</i>	Skleriitti ja parotalmia
<b><i>Kuulo ja tasapainoelin</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Kiertohuimaus
<b><i>Sydän</i></b>	<i>Yleiset</i>	Eteisvärinä
	<i>Melko harvinaiset</i>	Sydämentykytys
<b><i>Verisuonisto</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Hypertensio, punastuminen
	<i>Tuntematon**</i>	Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Yskä, hengenahdistus

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	<i>Yleiset</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli
	<i>Melko harvinaiset</i>	Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, ruokatorven refluksitauti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatulehdus <sup>#</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	<i>Yleiset</i>	Lihaskipu, nivelkipu, luukipu, selkäkipu, raajakipu
	<i>Melko harvinaiset</i>	Niskakipu, muskuloskeletaalin jäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristukset, muskuloskeletaalin rintakipu, muskuloskeletaalin kipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus, lihasheikkous
	<i>Harvinaiset</i>	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat† (bisfosfonaattien luokkavaikutus)
	<i>Hyvin harvinaiset</i>	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
	<i>Tuntematon**</i>	Leuan osteonekroosi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	<i>Melko harvinaiset</i>	Veren kreatiniiniarvojen kohoaminen, tiheävirtsaus (pollakisuria), proteinuria
	<i>Tuntematon**</i>	Munuaisten toiminnan heikkeneminen. Dialyysiä vaativaa tai kuolemaan johtaneita munuaisten toimintahäiriöitä on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautia tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkkeiden tai diureettien samanaikainen käyttö, tai joilla on esiintynyt kuivumista infuusion annon jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	<i>Hyvin yleiset</i>	Kuume
	<i>Yleiset</i>	Influenssan kaltainen sairaus, vilunväreet, väsymys, heikotus, kipu, huonovointisuus, infuusiokohdan reaktio
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ääreisosien turvotus, jano, akuutin vaiheen reaktio, ei-sydänperäinen rintakipu
	<i>Tuntematon**</i>	Kuivuminen liittyen akuutin vaiheen reaktioihin (annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin)
<b>Tutkimukset</b>	<i>Yleiset</i>	C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen

	<i>Melko harvinaiset</i>	Veren kalsiumpitoisuuden väheneminen
<p># Havaittu potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti glukokortikosteroideja.  * Yleinen vain Pagetin luutaudissa.  ** Perustuu markkinoille tulon jälkeisiin raportteihin. Saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin.  † Havaittu markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista.</p>		

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Eteisvärinä*

HORIZON-nimisessä keskeisessä murtumatutkimuksessa [Pivotal Fracture Trial; PFT] (ks. kohta 5.1) eteisvärinän kokonaisesiintyvyys oli tsoledronihappoa saaneilla potilailla 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavia eteisvärinähaittatapahtumia esiintyi useammin tsoledronihappoa saaneilla potilailla (1,3 %) (51/3 862) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (0,6 %) (22/3 852). Eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen taustalla olevaa mekanismia ei tunneta. Osteoporoositutkimuksissa (PFT, HORIZON – Murtumien uusiutumistutkimus [Recurrent Fracture Trial; RFT]) eteisvärinän yhteenlaskettu kokonaisesiintyvyys oli samaa luokkaa tsoledronihapporyhmässä (2,6 %) ja lumelääkeryhmässä (2,1 %). Vakavien eteisvärinähaittatapahtumien yhteenlasketut esiintyvyydet olivat 1,3 % tsoledronihapporyhmässä ja 0,8 % lumelääkeryhmässä.

#### Luokkavaikutukset

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Kreatiniinipuhdistuman muutokset (arvot mitattiin kerran vuodessa ennen lääkkeenantoa) ja munuaisten toimintahäiriöiden ja vajaatoiminnan esiintyvyydet tsoledronihapporyhmässä ja lumeryhmässä olivat verrannollisia kolmen vuoden tutkimusjakson ajan kliinisissä osteoporoositutkimuksissa. 1,8 %:lla tsoledronihappohoitoa saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ilmeni 10 vuorokauden sisällä ohimenevää seerumin kreatiniiniarvojen nousua.

##### *Hypokalsemia*

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

Pagetin luutautia koskeneissa tutkimuksissa oireista hypokalsemiaa todettiin noin 1 %:lla potilaista. Kaikki potilaat toipuivat.

Ohimenevä oireeton laboratoriolöydökseen perustuva kalsiumpitoisuuksien lasku alle viitearvon (< 2,1 mmol/l) ilmeni 2,3 %:lla tsoledronihapolla hoidetuista potilaista eräissä laajassa kliinisessä

tutkimuksessa verrattuna Pagetin luutauti –tutkimusten 21 %:in. Seuraavien infuusioiden yhteydessä hypokalsemian esiintyvyys oli paljon pienempi.

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

#### *Paikallisreaktiot*

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

#### *Leuan osteonekroosi*

Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu enimmäkseen syöpäpotilailla, joita on hoidettu lääkevalmisteilla, jotka estävät luun resorptiota (mukaan lukien tsoledronihappo) (ks. kohta 4.4). Eräässä laajassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 7 736 potilasta, todettiin leuan osteonekroosia yhdellä tsoledronihappoa saaneella potilaalla ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla. Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu tsoledronihapon markkinoille tulon jälkeen.

#### *Akuutin vaiheen reaktiot*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

### Vaikutusmekanismi

Typeä sisältäviin bisfosfonaatteihin kuuluva tsoledronihappo vaikuttaa ensisijaisesti luuhun. Se estää osteoklastien välittämää luun resorptiota.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Bisfosfonaattien selektiivinen vaikutus luuhun perustuu niiden voimakkaaseen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun.

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

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

### Kliininen teho Pagetin luutaudin hoidossa

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

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

6 kuukauden yhdistetyissä tuloksissa tsoledronihapolla ja risedronaatilla oli yhtä suuri laskeva vaikutus kivun vaikeusastetta ja kivun vaikutusta kuvaaviin parametreihin suhteessa lähtötasoon.

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

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

Luun histologia määritettiin seitsemältä Pagetin luutautia sairastavalta potilaalta kuuden kuukauden hoidon jälkeen annoksella 5 mg tsoledronihappoa. Luubiopsioissa luut osoittautuivat normaaleiksi

eikä niissä todettu luun uudelleen muovautumisen heikkenemistä eikä mineralisaatiohäiriöitä. Tulokset olivat yhteneväiset luun aineenvaihdunnan normalisoitumista kuvaavien biokemiallisten merkkiaineiden kanssa.

### Pediatriset potilaat

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

Tsoledronihapon anto infuusiona johti lannerangan luuntiheyden Z-arvon suurenemiseen lähtötilanteesta (pienimpien neliösummien (LS) eron keskiarvo 0,41) 12 kuukauden kohdalla verrattuna lumelääkkeeseen (95 % lv 0,02; 0,81; 18 potilasta tsoledronihapporyhmässä ja 16 potilasta lumeryhmässä). Lannerangan luuntiheyden Z-arvoon kohdistuvaa vaikutusta ei todettu 6 hoitokuukauden kohdalla. 12 kk kohdalla havaittiin tsoledronihapporyhmässä luun aineenvaihdunnan kolmen merkkiaineen (P1NP, BSAP, NTX) arvon pienentyneen tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) verrattuna lumelääkeryhmään. Luun kokonaismineraalisisällössä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia tsoledronihappoa saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä 6 ja 12 kk kohdalla. Ei ole selvää näyttöä siitä, että luuntiheyden muutoksilla olisi yhteys murtumien ehkäisyyn lapsilla, joiden luusto kasvaa.

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

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

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

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihappoa sisältävän referenssilääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa Pagetin luutaudissa (ks. kohta 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, saatiin seuraavat farmakokineettiset tiedot, joiden todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

### Jakautuminen

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

### Eliminaatio

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se poistuu systeemisestä verenkierrosta nopeasti kahdessa vaiheessa; 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. Vaikuttavaa ainetta ei kertynyt plasmaan 28 päivän välein tapahtuvan toistuvan annon jälkeen. Ensimmäiset poistumisvaiheet ( $\alpha$  ja  $\beta$ ,  $t_{1/2}$ -arvot edellä) edustavat oletettavasti aineen nopeaa sitoutumista luuhun ja erittymistä munuaisten kautta.

Tsoledronihappo ei metaboloidu vaan se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisen 24 tunnin aikana  $39 \pm 16$  % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. Tämä luuhun sitoutuminen on yhteinen ominaisuus kaikille bisfosfonaateille ja on oletettavasti seurausta siitä, että ne ovat rakenteellisesti pyrofosfaatinanalogeja. Kuten muutkin bisfosfonaatit, tsoledronihappo sitoutuu luuhun hyvin pitkäksi aikaa. Luukudoksesta se vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Eliministön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta  $5,04 \pm 2,5$  l/h, eikä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Tsoledronihapon plasmapuhdistuman vaihtelu yksilöiden kesken oli 36 % ja yksilön sisällä 34 %. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 % infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut plasman AUC:hen.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

### Erityisryhmät (ks. kohta 4.2)

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Akuutti toksisuus

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

#### Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

#### Lisääntymistoksisuus

Teratogeenisuustutkimuksia on suoritettu kahdella eläinlajilla ihon alle tapahtuvalla annostuksella. Teratogeenisuutta todettiin rotilla  $\geq 0,2$  mg/kg:n annoksilla ja se ilmeni ulkoisina, viskeraalisina ja luuston epämuodostumina. Dystokiaa todettiin alhaisimmalla rotilla testatulla annostasolla (0,01 mg/kg). Teratogeenisuutta tai alkio/sikiötöksisuutta ei todettu kaniinilla, vaikka emoon kohdistuva toksisuus oli huomattava annostasolla 0,1 mg/kg alentuneen seerumin kalsiumtasojen vuoksi.

#### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mannitoli  
Natriumsitraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa päästää kosketuksiin kalsiumia sisältävien liuosten kanssa. Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei saa sekoittaa tai antaa laskimoon muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kesto aika



Avaamaton pussi: 2 vuotta

Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C lämpötilassa.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

100 ml:n polypropeenipussi, jossa on polypropeenista valmistettu kierrettävä korkillinen portti ja polyesteristä/polypropeenista valmistetta ulkokääre.

Pakkauskoko

Zoledronic Acid Hospira -valmistetta on saatavilla yhden pussin sisältävissä pakkauksissa.

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

Vain kertakäyttöön.

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

Kylmässä säilytetyn liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

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

EU/1/12/800/004

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. elokuuta 2017

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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 TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

## **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**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen 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).

### **• 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**

**1 INJEKTIOPULLON SISÄLTÄMÄN PAKKAUSKOON ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
tsoledronihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää lisäksi mannitolia, natriumsitraattia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
4 mg/5 ml  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.  
Laimennettava ennen käyttöä.  
Kertakäyttöön.

**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  
Laimennettu valmiste säilyy 24 tunnin ajan 2 °C – 8 °C:ssa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml steriili konsentraatti  
i.v.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Laimennettava ennen käyttöä

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**1 PUSSIN SISÄLTÄMÄN PAKKAUSKOON ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos  
tsoledronihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi pussi sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää lisäksi mannitolia, natriumsitraattia, injektionesteisiin käytettävää vettä ja natriumkloridi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos  
4 mg/100 ml (*ympyrän muodossa*)  
1 infuusionestepussi

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.  
Kertakäyttöön.

**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

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/800/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml (*ympyrän muodossa*) infuusioneste, liuos  
tsoledronihappo  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

(*sisältyy osion 1 tekstiin*)

**6. MUUTA**

Pfizer Europe MAA EEIG

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**1 PUSSIN SISÄLTÄMÄN PAKKAUSKOON ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infuusioneste, liuos  
tsoledronihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 100 ml:n pussi sisältää 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos  
1 infuusiopussi

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.  
Kertakäyttöön.

**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  
Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/800/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml (*ympyrän muodossa*) infuusioneste, liuos  
tsoledronihappo  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

(*sisältyy osion 1 tekstiin*)

**6. MUUTA**

Pfizer Europe MA EEIG

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

#### **1. Mitä Zoledronic Acid Hospira on ja mihin sitä käytetään**

Zoledronic Acid Hospira -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 Hospira -valmistetta**

Noudata huolellisesti kaikkia lääkärin antamia ohjeita.

Lääkäri tulee pyytämään sinua käymään verikokeissa ennen Zoledronic Acid Hospira -hoitosi aloittamista ja hän tulee lisäksi seuraamaan hoitovastettasi säännöllisin väliajoin.

**Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei pidä antaa sinulle**

- jos imetät
- jos olet allerginen tsoledronihapolle, jollekin muulle bisfosfonaatille (lääkeaineryhmä, johon tsoledronihappo kuuluu) tai Zoledronic Acid Hospira -valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic Acid Hospira -valmistetta:

- 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 Hospira -hoidon aloittamista.

- Kerro hammaslääkärille, että saat Zoledronic Acid Hospira -hoitoa, jos parhaillaan saat **hammashoitoa** tai olet menossa johonkin hammasleikkaukseen, ja kerro lääkärille hammashoidostasi.

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

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkəriin, 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.

Tsoledronihappohoitoa 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 kouristelua sekä lihasnykäyksiä (tetaniaa). Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla henkeä uhkaava. Jos jokin edellä mainituista ilmenee sinulla, kerro asiasta välittömästi lääkärille. Jos sinulla on hypokalsemia, se pitää hoitaa ennen Zoledronic Acid Hospira -hoidon aloittamista. Sinulle annetaan riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

### **65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat**

Zoledronic Acid Hospira -valmistetta voidaan antaa 65-vuotiaille ja tätä vanhemmille potilaille. Ei ole viitteitä siitä, että ylimääräisiä varotoimia tarvittaisiin.

### **Lapset ja nuoret**

Zoledronic Acid Hospira -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Zoledronic Acid Hospira**

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

- aminoglykosideja (vaikeiden tulehdussairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä), kalsitoniinia (lääke, jota käytetään vaihdevuosien osteoporoosin ja hyperkalsemian hoitoon), loop-diureetteja (lääkkeitä, joita käytetään korkean verenpaineen ja turvotuksen hoitoon) tai muita kalsiumpitoisuutta alentavia lääkkeitä, sillä näiden yhdistäminen bisfosfonaatteihin voi johtaa liian matalaan kalsiumpitoisuuteen veressä
- talidomidia (lääkettä, jota käytetään tietyntyyppisen, luuhun liittyvän verisyövän hoidossa) tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään olevan haitallisia munuaisille
- muita tsoledronihappoa sisältäviä lääkevalmisteita, joita käytetään osteoporoosin tai muiden ei syöpään liittyvien luusairauksien hoitoon, tai muita bisfosfonaatteja, sillä näiden lääkkeiden yhteenlaskettua vaikutusta Zoledronic Acid Hospira -valmisteen kanssa ei tunneta
- antiangiogeenisiä lääkkeitä (syöpälääkkeitä), koska tsoledronihapon samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu lisääntynyt riski leuan osteonekroosille.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana, sinulle ei pidä antaa Zoledronic Acid Hospira -valmistetta. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Jos imetät, sinulle ei pidä antaa Zoledronic Acid Hospira -valmistetta.

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Zoledronic Acid Hospira -hoidon yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt uneliaisuutta ja väsymystä. Näin ollen sinun on syytä olla varovainen ajaessasi autoa, käyttäessäsi koneita tai suorittaessasi muita erityistä valppautta vaativia tehtäviä.

### **Zoledronic Acid Hospira sisältää natriumia**

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

## **3. Miten Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan**

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

### **Miten paljon Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan**

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

### **Kuinka usein Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan**

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

### **Miten Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan**

- Zoledronic Acid Hospira -annos tulee antaa vähintään 15 minuuttia kestäväenä tiputuksena erillisellä infuusioletkulla kerta-annosliuksena laskimoon.

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

### **Jos saat enemmän Zoledronic Acid Hospira -valmistetta 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 välittömästi lääkärille, jos saat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:**

### **Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):**

- vaikea munuaisten vajaatoiminta (normaalisti lääkäri toteaa tämän tiettyjen verikokeiden avulla)
- matala veren kalsiumpitoisuus.

**Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 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 Hospira -hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.
- epäsäännöllistä sydämen sykettä (eteisvärinä) on havaittu potilailla, 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.
- vaikea allerginen reaktio: hengenahdistusta, turvotusta pääasiassa kasvoissa ja kurkussa.

**Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000:sta)**

- Alhaisten veren kalsiumpitoisuuksien seurauksena: epäsäännölliset sydämen lyönnit (sydämen rytmihäiriöt hypokalsemian seurauksena).
- Fanconin oireyhtymäksi kutsuttu munuaisten toimintahäiriö (lääkärisi määrittää sen yleensä virtsakokeiden avulla)

**Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):**

- Alhaisten veren kalsiumpitoisuuksien seurauksena: kouristuskohtaukset, 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 sen oireita esim. uusia tai pahenevia särkyjä, kipua tai jäykkyyttä Zoledronic Acid Hospira -hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

**Kerro lääkärille niin pian kuin mahdollista, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:****Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):**

- matala fosfaattipitoisuus veressä.

**Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):**

- päänsärky ja flunssankaltainen oireyhtymä, johon liittyvät kuume, väsymys, heikotus, uneliaisuus, vilunväreet sekä luu-, nivel- ja/tai lihaskivut. Useimmissa tapauksissa erityistä hoitoa ei tarvita ja 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 (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):**

- yliherkkyysreaktiot
- matala verenpaine
- rintakipu
- ihoreaktiot (punoitus ja turvotus) infuusiokohdassa, 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 kyynelhtiminen, silmän valoherkkyys
- äkillinen kylmyys, johon liittyy pyörtyminen, velttoutta tai tajunnanmenetystä
- hengenahdistus, vinkunan tai yskän kanssa
- nokkosrokko.

**Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000: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 epämiellyttävää oloa reidessasi, lonkassasi tai nivusissasi, sillä tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta reisiluun murtumasta.
- interstitiaalinen keuhkosairaus (keuhkojen ilmapusseja ympäröivän kudoksen tulehdus)
- flunssankaltaiset oireet, mukaan lukien nivel-tulehdus ja -turvotus
- Kivulias silmän punoitus ja/tai turvotus.

**Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):**

- pyörtyminen matalan verenpaineen vuoksi
- vaikea luu-, nivel- ja/tai lihaskipu, toisinaan invalidisoiva

**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 Hospira -valmisteen säilyttäminen**

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja tietää, miten Zoledronic Acid Hospira -valmistetta säilytetään oikein (ks. kohta 6).

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Zoledronic Acid Hospira sisältää**

- Zoledronic Acid Hospira -valmisteen vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi injektio-pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
- Muut aineet ovat: mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Zoledronic Acid Hospira toimitetaan nestemäisenä konsentraattina injektio-pullossa (valmisteesta käytetään myös nimeä ”infuusiokonsentraatti, liuosta varten” tai ”steriili konsentraatti”). Yksi injektio-pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa.

Kussakin pakkauksessa on yksi konsentraattia sisältävä injektio-pullo.

**Myyntiluvan haltija**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**Valmistaja**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**

Icepharma hf.

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Sími: +354 540 8000

Tel: +421-2-3355 5500

**IT**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**FI**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd

Τηλ: 24656165

**SE**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvija

Tel.: + 371 670 35 775

**UK(Northern Ireland)**

Pfizer Limited

Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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

---

## TIETOA HOITOALAN AMMATTILAISELLE

### Miten Zoledronic Acid Hospira saatetaan käyttökuntoon ja annetaan

- Valmistaaksesi 4 mg tsoledronihappoa sisältävän infuusioliuoksen sinun tulee laimentaa Zoledronic Acid Hospira -konsentraatti (5,0 ml) 100 ml:lla infuusionestettä, joka ei sisällä kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja. Jos tarvitset tavallista pienemmän Zoledronic Acid Hospira -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 natriumkloridi-injektioliuosta tai 5 % m/V glukoosiliuosta.

### Älä sekoita Zoledronic Acid Hospira -konsentraattia kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältäviin liuoksiin, kuten Ringerin laktaattiin.

Pienennettyjen Zoledronic Acid Hospira -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. Käyttämätön liuos on hävitettävä. Vain hiukkasia sisältämätöntä, kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää. Infuusiota valmistettaessa on käytettävä aseptista menetelmää.
  - Mikrobiologiselta kannalta laimennettu infuusioneste on käytettävä heti. Jos liuosta ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C:ssa. Kylmässä säilytetyn liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.
  - Tsoledronihappoa sisältävä liuos annetaan 15 minuuttia kestäväenä kertainfuusiona erillistä infuusioletkua käyttäen laskimoon. Riittävän nesteytyksen varmistamiseksi potilaan nesteytystila on arvioitava ennen ja jälkeen tsoledronihapon antoa.
  - Polyvinyylikloridista, polyeteenistä ja polypropeenistä valmistettuja infuusioletkuja käsittävissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteensopimattomuutta tsoledronihapon kanssa.
  - Koska Zoledronic Acid Hospira -valmisteen yhteensopivuudesta muiden laskimoon annettavien aineiden kanssa ei ole tietoa, Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden/-aineiden kanssa, ja se on aina annettava oman erillisen infuusiolinjan kautta.

### Miten Zoledronic Acid Hospira säilytetään

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Zoledronic Acid Hospira -valmistetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Avaamaton injektiopullo ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Laimennettu Zoledronic Acid Hospira -infuusioliuos on käytettävä heti mikrobikontaminaation välttämiseksi.



## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos 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 Hospira on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic Acid Hospira -valmistetta
3. Miten Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zoledronic Acid Hospira -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Zoledronic Acid Hospira on ja mihin sitä käytetään**

Zoledronic Acid Hospira -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 Hospira -valmistetta**

Noudata huolellisesti kaikkia lääkärin antamia ohjeita.

Lääkäri tulee pyytämään sinua käymään verikokeissa ennen Zoledronic Acid Hospira -hoitosi aloittamista ja hän tulee lisäksi seuraamaan hoitovastettasi säännöllisin väliajoin.

**Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei pidä antaa sinulle**

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

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic Acid Hospira -valmistetta:

- 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 Hospira -hoidon aloittamista.

- Kerro hammaslääkärille, että saat Zoledronic Acid Hospira -hoitoa, jos parhaillaan saat **hammashoitoa** tai olet menossa johonkin hammasleikkaukseen, ja kerro lääkäriille hammashoidostasi.

Sinun tulee säilyttää hyvä suuhygienia (mukaan lukien säännöllinen hampaiden pesu) ja käydä säännöllisesti hammastarkastuksessa Zoledronic Acid Hospira -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.

Tsoledronihappohoitoa 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 kouristelua sekä lihasnykäyksiä (tetaniaa). Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla henkeä uhkaava. Jos jokin edellä mainituista ilmenee sinulla, kerro asiasta välittömästi lääkäriin. Jos sinulla on hypokalsemia, se pitää hoitaa ennen tsoledronihappohoidon aloittamista. Sinulle annetaan riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

### **65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat**

Zoledronic Acid Hospira -valmistetta voidaan antaa 65-vuotiaille ja tätä vanhemmille potilaille. Ei ole viitteitä siitä, että ylimääräisiä varotoimia tarvittaisiin.

### **Lapset ja nuoret**

Zoledronic Acid Hospira -valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Zoledronic Acid Hospira**

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

- aminoglykosideja (vaikeiden tulehdussairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä), kalsitoniinia (lääke, jota käytetään vaihdevuosien osteoporoosin ja hyperkalsemian hoitoon), loop-diureetteja (lääkkeitä, joita käytetään korkean verenpaineen ja turvotuksen hoitoon) tai muita kalsiumpitoisuutta alentavia lääkkeitä, sillä näiden yhdistäminen bisfosfonaatteihin voi johtaa liian matalaan kalsiumpitoisuuteen veressä
- talidomidia (lääkettä, jota käytetään tiettyntyyppisen, luuhun liittyvän verisyövän hoidossa) tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään olevan haitallisia munuaisille
- muita tsoledronihappoa sisältäviä lääkevalmisteita, joita käytetään osteoporoosin tai muiden ei syöpään liittyvien luusairauksien hoitoon, tai muita bisfosfonaatteja, sillä näiden lääkkeiden yhteenlaskettua vaikutusta Zoledronic Acid Hospira -valmisteen kanssa ei tunneta
- antiangiogeenisiä lääkkeitä (syöpälääkkeitä), koska tsoledronihapon samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu lisääntynyt riski leuan osteonekroosille.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana, sinulle ei pidä antaa Zoledronic Acid Hospira -valmistetta. Kerro lääkäriin, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Jos imetät, sinulle ei pidä antaa Zoledronic Acid Hospira -valmistetta.

Kysy lääkäriiltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Zoledronic Acid Hospira -hoidon yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt uneliaisuutta ja väsymystä. Näin ollen sinun on syytä olla varovainen ajaessasi autoa, käyttäessäsi koneita tai suorittaessasi muita erityistä valppautta vaativia tehtäviä.

### **Zoledronic Acid Hospira sisältää natriumia**

Tämä lääke sisältää 360 mg natriumia (ruokasuolan toinen aineosa) per annos. Tämä vastaa 18 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

### **3. Miten Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan**

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

### **Miten paljon Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan**

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

### **Kuinka usein Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan**

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

### **Miten Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan**

- Zoledronic Acid Hospira -annos tulee antaa vähintään 15 minuuttia kestäväenä tiputuksena erillisellä infuusioletkulla kerta-annosliuksena laskimoon.

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

### **Jos saat enemmän Zoledronic Acid Hospira -valmistetta 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 munuaistes 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 välittömästi lääkärille, jos saat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:**

#### **Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):**

- vaikea munuaisten vajaatoiminta (normaalisti lääkäri toteaa tämän tiettyjen verikokeiden avulla)
- matala veren kalsiumpitoisuus.

**Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 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 Hospira -hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.
- epäsäännöllistä sydämen sykettä (eteisvärinää) on havaittu potilailla, 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.
- vaikea allerginen reaktio: hengenahdistusta, turvotusta pääasiassa kasvoissa ja kurkussa.

**Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000:sta):**

- Alhaisten veren kalsiumpitoisuuksien seurauksena: epäsäännölliset sydämen lyönnit (sydämen rytmihäiriöt hypokalsemian seurauksena).
- Fanconin oireyhtymäksi kutsuttu munuaisten toimintahäiriö (lääkäri määrittää sen yleensä virtsakokeiden avulla)

**Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):**

- Alhaisten veren kalsiumpitoisuuksien seurauksena: kouristuskohtaukset, 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 sen oireita esim. uusia tai pahenevia särkyjä, kipua tai jäykkyyttä Zoledronic Acid Hospira -hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

**Kerro lääkärille niin pian kuin mahdollista, jos saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:****Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):**

- matala fosfaattipitoisuus veressä.

**Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):**

- päänsärky ja flunssankaltainen oireyhtymä, johon liittyvät kuume, väsymys, heikotus, uneliaisuus, vilunväreet sekä luu-, nivel- ja/tai lihaskivut. Useimmissa tapauksissa erityistä hoitoa ei tarvita ja 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 (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):**

- yliherkkyysreaktiot
- matala verenpaine
- rintakipu
- ihoreaktiot (punoitus ja turvotus) infuusiokohdassa, 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 kyynelehtiminen, silmän valoherkkyys

- äkillinen kylmyys, johon liittyy pyörtyminen, velttoutta tai tajunnanmenetystä
- hengenahdistus, vinkunan tai yskän kanssa
- nokkosrokko.

**Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000: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 epämuokavaa oloa reidessäsi, lonkassasi tai nivusissasi, sillä tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta reisiluun murtumasta.
- interstitiaalinen keuhkosairaus (keuhkojen ilmapusseja ympäröivän kudoksen tulehdus)
- flunssankaltaiset oireet, mukaan lukien niveltulehdus ja -turvotus
- kivulias silmän punoitus ja/tai turvotus.

**Hyvin harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):**

- pyörtyminen matalan verenpaineen vuoksi
- vaikea luu-, nivel- ja/tai lihaskipu, toisinaan invalidisoiva

**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 Hospira -valmisteen säilyttäminen**

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja tietää, miten Zoledronic Acid Hospira -valmistetta säilytetään oikein (ks. kohta 6).

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Zoledronic Acid Hospira sisältää**

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuusionesteen vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi pussi, jossa on 100 ml liuosta, sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina). Yksi ml liuosta sisältää 0,04 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
- Muut aineet ovat: mannitoli, natriumsitraatti, natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. (ks. kohta 2 Zoledronic Acid Hospira sisältää natriumia).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Zoledronic Acid Hospira on kirkas ja väritön liuos. Se toimitetaan käyttövalmiina infuusionesteenä 100 ml:n muovipusseissa. Jokaisessa pakkauksessa on yksi 4 mg tsoledronihappoa sisältävä pussi.

**Myyntiluvan haltija**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**Valmistaja**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**

Icepharma hf.

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Sími: +354 540 8000

Tel: +421-2-3355 5500

**IT**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**FI**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd

Τηλ: 24656165

**SE**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**

Pfizer Limited

Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>

---

## TIETOA HOITOALAN AMMATTILAISILLE

### Miten Zoledronic Acid Hospira saatetaan käyttökuntoon ja annetaan

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuusioneste, liuosta varten sisältää 4 mg tsoledronihappoa per 100 ml infuusionestettä. Se on valmista käytettäväksi potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali.
- Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä. Vain hiukkasia sisältämätöntä, kirkasta ja väritöntä liuosta saa käyttää. Infuusiota valmistettaessa tulee käyttää aseptista menetelmää.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee 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. Jääkaappikylmän annoksen tulee sitten antaa tasoittua huoneenlämpötilaan ennen antoa.
- Tsoledronihappoa sisältävää liuosta ei saa laimentaa tai sekoittaa muiden infuusionesteiden kanssa. Se annetaan 15 minuuttia kestäväenä kertainfuusiona erillistä infuusioletkua käyttäen laskimoon. Riittävän nesteytyksen varmistamiseksi potilaan nesteytystila on arvioitava ennen ja jälkeen tsoledronihapon antoa.
- Potilailla, joilla on normaali munuaistentoiminta, Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml -infuusionestettä voidaan antaa suoraan ilman käyttöönvalmistusta. Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjä annoksia alla olevan ohjeen mukaisesti.

Pienennettyjen annosten valmistamiseksi potilaille, joilla on lähtötason  $CL_{cr} \leq 60$  ml/min, katso alla olevaa taulukkoa 1. Poista ensin osoitettu määrä Zoledronic Acid Hospira -liuosta pussista.

### Taulukko 1: Pienennettyjen Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuusionesteen annosten valmistus

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Poista seuraava määrä Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuusionestettä (ml)	Mukautettu annos (mg tsoledronihappoa) *
50–60	12,0	3,5
40–49	18,0	3,3
30–39	25,0	3,0

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

- Polyvinyylikloridista, polyeteenistä ja polypropeenistä valmistettuja infuusioletkuja käsittävissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteensopimattomuutta tsoledronihapon kanssa.
- Koska Zoledronic Acid Hospira -valmisteen yhteensopivuudesta muiden laskimoon annettavien aineiden kanssa ei ole tietoa, Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden/-aineiden kanssa, ja se on aina annettava oman erillisen infuusiolinjan kautta.

### Miten Zoledronic Acid Hospira säilytetään

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.



- Älä käytä Zoledronic Acid Hospira -valmistetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Pussi ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Pussin avaamisen jälkeen valmiste tulee käyttää välittömästi, jotta siihen ei pääsisi mikrobeja.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infuusioneste, liuos** 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 Hospira on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic Acid Hospira -valmistetta
3. Miten Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zoledronic Acid Hospira -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Zoledronic Acid Hospira on ja mihin sitä käytetään**

Zoledronic Acid Hospira sisältää vaikuttavana aineena tsoledronihappoa. Se kuuluu bisfosfonaattien lääkeryhmään ja sitä käytetään Pagetin luutaudin hoitoon aikuisilla.

Normaalisti vanha luu poistuu ja korvautuu uudella luumateriaalilla. Tästä prosessista käytetään nimitystä uudismuodostus. Pagetin luutaudissa luun uudismuodostus on liian nopeaa ja uutta luuta muodostuu hallitsemattomasti. Tämä tekee luusta normaalia heikompaa. Ellei tautia hoideta, luut saattavat muuttua epämuodostuneiksi ja kipeytyä ja ne saattavat murtua. Zoledronic Acid Hospira -valmisteen vaikutuksesta luun uudismuodostus palautuu normaaliksi, mikä turvaa normaalin luun muodostumisen. Tästä syystä luu vahvistuu.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic Acid Hospira -valmistetta**

Noudata tarkoin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan ohjeita ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic Acid Hospira -valmistetta.

**Sinulle ei saa antaa Zoledronic Acid Hospira -valmistetta**

- jos olet allerginen tsoledronihapolle, muille bisfosfonaateille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on hypokalsemia (eli veresi kalsiumtaso on liian matala)
- jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia
- jos olet raskaana
- jos imetät.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic Acid Hospira -valmistetta:

- jos saat muita tsoledronihappoa sisältäviä lääkkeitä. Tsoledronihappo on myös Zoledronic Acid Hospira -valmisteen vaikuttava aine (tsoledronihappoa annetaan aikuispotilaille tietyissä syöpäsairauksissa estämään luukomplikaatioita tai vähentämään kalsiumin määrää).

- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelma
- jos et pysty ottamaan päivittäin kalsiumlisää
- jos kaulassasi sijaitsevat lisäkilpirauhaset on poistettu kokonaan tai osittain leikkauksella
- jos osia suolestasi on poistettu.

Haittavaikutus, jota kutsutaan leuan osteonekroosiksi (ONJ) (luuvaurio leuassa) on raportoitu markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet toledronihappoa osteoporoosin hoitoon. Leuan osteonekroosia voi ilmetä myös hoidon lopettamisen jälkeen.

Leuan osteonekroosin kehittymisen estäminen on tärkeää, koska kyseessä on kivulias vaiva, jonka hoitaminen voi olla vaikeaa. Leuan osteonekroosin kehittymisen riskin pienentämiseksi on varotoimia, joita sinun tulee noudattaa.

Ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic Acid Hospira -hoitoa, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai hoitajalle, jos

- sinulla on ongelmia suun tai hampaiden kanssa, kuten esim. huono hampaiden kunto, iensairaus tai suunniteltu hampaan poisto
- et käy säännöllisesti tai et ole pitkään aikaan käynyt hammastarkastuksessa
- tupakoit (sillä tämä saattaa lisätä hammasongelmien riskiä)
- olet aikaisemmin saanut bisfosfonaattihoitoa (käytetään luuhäiriöiden hoitoon tai estämiseen)
- käytät lääkkeitä, joita kutsutaan kortikosteroideiksi (esim. prednisoloni tai deksametasoni)
- sinulla on syöpä.

Lääkäri saattaa pyytää sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Zoledronic Acid Hospira -hoidon aloittamista.

Sinun tulee säilyttää hyvä suuhygienia (mukaan lukien säännöllinen hampaiden pesu) ja käydä säännöllisesti hammastarkastuksessa Zoledronic Acid Hospira -hoidon aikana. Jos käytät hammasproteesia, pidä huoli, että se istuu kunnolla. Jos saat hammashoitoja tai sinun on määrä mennä hammasleikkaukseen (esim. hampaan poisto), kerro siitä lääkärille ja kerro hammaslääkärille, että saat Zoledronic Acid Hospira -hoitoa. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkəriin, jos sinulla ongelmia suun tai hampaiden kanssa (esim. hampaiden heiluminen, kipu tai turvotus tai haavaumien parantumattomuus tai märkiminen), sillä ongelmat saattavat olla oire leuan osteonekroosista.

### **Seurantakokeet**

Lääkäri teettää verikokeita tarkistaakseen munuaistesi toiminnan (veren kreatiniinipitoisuuden) ennen jokaista Zoledronic Acid Hospira -annosta. On tärkeää, että juot vähintään 2 lasillista nestettä (esim. vettä) muutaman tunnin sisällä ennen Zoledronic Acid Hospiran antoa terveydenhuoltohenkilöstön ohjeiden mukaan.

### **Lapset ja nuoret**

Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Zoledronic Acid Hospira**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Lääkärin on tärkeä tietää kaikista käyttämästäsi lääkkeitä, erityisesti jos käytät lääkkeitä, joiden tiedetään olevan haitallisia munuaisillesi (esim. aminoglykosideja) tai nesteenpoistolääkkeitä (diureetteja), jotka voivat aiheuttaa kuivumista.

### **Raskaus ja imetys**

Sinulle ei saa antaa Zoledronic Acid Hospira -valmistetta jos olet raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja autoa äläkä käytä koneita ennen kuin olosi paranee, jos tunnet huimausta Zoledronic Acid Hospira -hoidon aikana.

### **Zoledronic Acid Hospira sisältää natriumia**

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

### **3. Miten Zoledronic Acid Hospira -valmistetta annetaan**

Seuraa tarkasti kaikkia lääkärin tai sairaanhoitajan sinulle antamia ohjeita. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Pagetin luutautia hoidettaessa Zoledronic Acid Hospira -valmistetta saa määrätä vain Pagetin luutaudin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Tavallinen annos on 5 mg, jonka lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle kerralla aloitusinfuusiona laskimoon. Infuusio kestää vähintään 15 minuuttia. Zoledronic Acid Hospira -valmisteen vaikutus saattaa kestää yli vuoden ajan, ja lääkäri kertoo sinulle, tuleeko hoito uusia.

Lääkäri saattaa neuvoa sinua ottamaan kalsiumia ja D-vitamiinia (esim. tabletteja) vähintään ensimmäiset kymmenen päivää Zoledronic Acid Hospira -valmisteen annon jälkeen. On tärkeää, että seuraat huolellisesti tätä neuvoa, jotta veren kalsiumpitoisuus ei laske liian alhaiseksi infuusion jälkeisen jakson aikana. Lääkäri antaa sinulle tietoa hypokalsemiaan liittyvistä oireista.

### **Zoledronic Acid Hospira ruuan ja juoman kanssa**

Juo riittävästi nestettä (vähintään 1–2 lasillista) ennen Zoledronic Acid Hospira -hoitoa ja sen jälkeen lääkärin ohjeiden mukaisesti. Tämä ehkäisee nestehukkaa. Voit syödä normaalisti Zoledronic Acid Hospira -hoitopäivänä. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät diureetteja (nesteenoistolääkkeitä) tai jos olet iäkäs (vähintään 65-vuotias).

### **Jos Zoledronic Acid Hospira -annos jää saamatta**

Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin tai sairaalaan uuden ajan varaamiseksi.

### **Ennen Zoledronic Acid Hospira -hoidon lopettamista**

Jos harkitset Zoledronic Acid Hospira -hoidon lopettamista, keskustele asiasta lääkärisi kanssa seuraavan vastaanottokäynnin yhteydessä. Lääkärisi neuvoo sinua ja päättää, miten pitkään Zoledronic Acid Hospira -hoitoa tulee jatkaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkien henkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ensimmäiseen infuusioon liittyvät haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä (esiintyvät yli 30 %:lla potilaista), mutta seuraavien infuusioiden yhteydessä ne vähenevät. Valtaosa haittavaikutuksista, kuten kuume, vilunväreet, lihas- tai nivelkipu ja päänsärky, ilmaantuvat ensimmäisten kolmen päivän aikana Zoledronic Acid Hospira -annoksen jälkeen. Oireet ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja häviävät kolmen päivän kuluessa. Lääkäri voi suositella jotakin mietoa kipulääkettä kuten ibuprofeenia tai parasetamolia vähentämään näitä haittavaikutuksia. Seuraavien Zoledronic Acid Hospira -annosten yhteydessä näiden haittavaikutusten riski pienenee.

#### **Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia**

##### **Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)**

Potilailla, jotka ovat saaneet tsoledronihappoa vaihdevuosien jälkeisen osteoporoosin hoitoon, on todettu sydämen rytmihäiriöitä (eteisvärinä). Ei tiedetä, aiheuttaako tsoledronihappo kyseisiä rytmihäiriöitä. Ilmoita kuitenkin lääkärille, jos sinulla on tällaisia oireita Zoledronic Acid Hospiran annon jälkeen.

##### **Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)**

Silmien turvotus, punoitus, kipu tai kutina tai silmien valoherkkyys.

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

Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.

##### **Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)**

Suun ja/tai leuan kipu, turvotus tai parantumattomat haavaumat suussa tai leuassa, haavaumien märkiminen, leuan tunnottomuus tai painon tunne leuassa tai hampaan löystyminen. Nämä voivat olla leuan luuvaurion (osteonekroosin) merkkejä. Ota heti yhteys lääkäriin ja hammaslääkäriin, jos huomaat tällaisia oireita Zoledronic Acid Hospira -hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

Munuaishäiriöitä (esim. virtsanerityksen vähenemistä) voi esiintyä. Ennen kutakin Zoledronic Acid Hospira -annosta lääkäri teettää verikokeita munuaistoiminnan arvioimiseksi. On tärkeää, että juot vähintään 2 lasillista nestettä (esim. vettä) muutaman tunnin sisällä ennen Zoledronic Acid Hospiran antoa terveydenhuoltohenkilöstön ohjeiden mukaan.

Jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista, ota heti yhteys lääkäriin.

#### **Zoledronic Acid Hospira voi aiheuttaa myös muita haittavaikutuksia**

##### **Hyvin yleinen haittavaikutus (yli 1 käyttäjällä 10:stä)**

Kuume.

##### **Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)**

Päänsärky, huimaus, huonovointisuus, oksentelu, ripuli, lihaskipu, luu- ja/tai nivelkipu, kipu selässä, käsivarsissa tai jaloissa, flunssankaltaiset oireet (esimerkiksi väsymys, vilunväreet, nivel- ja lihaskipu), vilunväreet, tunne väsymyksestä ja kiinnostuksen puutteesta, heikotus, kipu, huonovointisuuden tunne, infuusiokohdan turvotus ja/tai kipu.

Pagetin luutautipotilailla on ilmoitettu veren matalasta kalsiumpitoisuudesta johtuvia oireita kuten lihaskrampeja, tunnottomuutta tai kihelmöintiä etenkin suun ympärillä.

### **Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)**

Flunssa, ylähengitysteiden infektiot, punasolujen väheneminen, ruokahalun menetys, unettomuus, uneliaisuus johon saattaa liittyä vireystason ja tietoisuuden aleneminen, kihelmöinti tai puutuminen, äärimmäinen väsymys, vapina, tilapäinen tajunnan menetys, silmätulehdus tai kivulias tai punoittava ärsytys ja tulehdus, pyörivä tunne, verenpaineen kohoaminen, punastuminen, yskä, hengenahdistus, vatsavaivat, vatsakipu, ummetus, suun kuivuminen, närästys, ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, ihon punoitus, niskakipu, lihas-, luu- ja/tai niveljäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristukset, olkapääkipu, rintalihasten ja rintakehän kipu, niveltulehdus, lihasheikkous, poikkeava tulos munuaiskokeessa, poikkeava tiheä virtsaaminen, käsien, nilkkojen tai jalkaterien turpoaminen, jano, hammassarky, makuaistin häiriöt.

### **Harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)**

Poikkeavia reisiluun murtumia voi esiintyä harvoin, etenkin potilailla, jotka saavat pitkäaikaista hoitoa osteoporoosiin. Ota yhteys lääkäriin, jos reidessä, lonkassa tai nivusessa tuntuu kipua, heikkoutta tai epämukavaa tunnetta, sillä kyseessä voi olla mahdollisen reisiluun murtuman varhainen merkki. Veren alhainen fosfaattiarvo.

### **Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)**

Vaikea allerginen reaktio, johon liittyy huimausta ja hengenahdistusta, turvotus pääasiassa kasvoissa ja kurkussa, verenpaineen lasku, kuivuminen liittyen akuutin vaiheen reaktioihin (annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin).

### **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 Hospira -valmisteen säilyttäminen**

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja tietää miten Zoledronic Acid Hospira tulee säilyttää.

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Avaamaton pussi ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Pussin avaamisen jälkeen valmiste tulee käyttää välittömästi, jotta siihen ei pääsisi mikrobeja. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä käyttöä edeltävä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa. Jääkaappikylmän liuoksen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen sen antamista potilaalle.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Zoledronic Acid Hospira sisältää**

- Vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi pussi, jossa on 100 ml liuosta, sisältää 5 mg vedetöntä tsoledronihappoa (monohydraattina).

- Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).  
- Muut aineet ovat mannitoli, natriumsitraatti ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Zoledronic Acid Hospira on kirkas ja väritön liuos. Se toimitetaan käyttövalmiina infuusionesteenä 100 ml:n muovipusseissa. Jokainen pakkaus sisältää yhden pussin.

### **Myyntiluvan haltija**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

### **Valmistaja**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

### **LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

### **BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

### **CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

### **MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

### **DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

### **NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

### **EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

### **NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

### **AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

### **ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

### **PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

### **FR**

Pfizer

### **PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

Tel: +351 21 423 55 00

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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

---



## **TIETOA HOITOALAN AMMATTILAISELLE**

### **Miten Zoledronic Acid Hospira saatetaan käyttökuntoon ja annetaan**

- Zoledronic Acid Hospira on käyttövalmis.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä. Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen. Zoledronic Acid Hospira -valmistetta ei saa sekoittaa tai antaa laskimoon muiden lääkevalmisteiden kanssa, ja se on annettava tasaisella nopeudella erillisellä infuusiolaitteella, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Lääkevalmistetta ei saa päästää kosketuksiin kalsiumia sisältävien liuosten kanssa. Kylmässä säilytetyn liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin. Infuusion annossa on noudatettava tavanomaisia lääketieteellisiä toimintatapoja.

### **Zoledronic Acid Hospira -valmisteen säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Avaamaton pussi ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Avattu pussi on käytettävä välittömästi mikrobikontaminaation välttämiseksi. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C–8 °C lämpötilassa. Kylmässä säilytetyn liuoksen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa.