

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Luustotapahtumien (patologiset murtumat, selkäydinkompressio, luuston sädehoito tai leikkaus tai kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia) ehkäiseminen 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 Tsoledronihappo medac -valmistetta. Tsoledronihappo medac -hoitoa saaville potilaille tulee antaa pakkausseloste ja potilaan muistutuskortti.

#### Annostus

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

*Aikuiset ja iäkkäät henkilöt*

Suosittelun annos 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 IU 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*

Suosittelun annos 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-asteinen munuaisten vajaatoiminta, tsoledronihappohoitoa tulee harkita vain hoidon riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 400 µmol/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 µmol/l tai < 4,5 mg/dl (ks. kohta 4.4).

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

Aloitettaessa tsoledronihappohoitoa potilaille, joilla on multippeli myelooma tai kiinteiden kasvaimien aiheuttamia metastaatteja luulesioita, seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) tulee määrittää. CLcr on laskettu seerumin kreatiinista Cockcroft-Gault -kaavalla. Tsoledronihappoa ei suositella potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta. Vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr < 30 ml/min. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 µmol/l tai > 3,0 mg/dl, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin.

Potilailla, joilla on normaali munuaistentoiminta (määritelty CLcr > 60 ml/min), tsoledronihappoa 4 mg/100 ml infuusionesteena, liuos, voidaan antaa suoraan ilman käyttöönvalmistusta. Potilailla, joilla on luumetastaaseja ja ennen hoidon aloittamista lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositetaan seuraavia pienennettyjä tsoledronihappoannoksia. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr 30–60 ml/min (ks. myös kohta 4.4).

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

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

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

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

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

### *Pediatriset potilaat*

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

### Antotapa

Laskimoon.

Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusionestettä, liuosta, tulee antaa vähintään 15 minuutin ajan kestäväenä kerta-annosinfuusiona laskimoon.

Normaalin munuaistenfunktion omaavilla potilailla (määritelty CLcr > 60 ml/min) tsoledronihappo 4 mg/100 ml infuusionestettä, liuos, ei tule laimentaa edelleen.

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

Pienennettyjen annosten valmistamiseksi potilaille, joilla on lähtötason CL<sub>Cr</sub> ≤ 60 ml/min, katso alla olevaa taulukkoa 1. Poista ensin osoitettu määrä Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml -liuosta pullosta ja korvaa sitten samalla määrällä steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, tai 5 % glukoosi-injektionestettä.

**Taulukko 1:** Pienennettyjen Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusionesteen, liuos, annosten valmistus

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Poista seuraava määrä Tsoledronihappo medac infuusionestettä, liuos (ml)	Lisää steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 5 % glukoosi-injektionestettä, liuos (ml)	Mukautettu annos (tsoledronihappoa mg/100 ml)
50–60	12,0	12,0	3,5
40–49	18,0	18,0	3,3
30–39	25,0	25,0	3,0

Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusionestettä, liuos, ei saa sekoittaa muiden infuusionesteiden kanssa, ja se tulee antaa kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infuusioletkua.

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen ja jälkeen tsoledronihapon 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 magnesiumpitoisuutta tulee seurata huolellisesti tsoledronihappohoidon aloittamisen jälkeen. Lyhytaikainen tukihoito voi olla tarpeen hypokalsemian, hypofosfatemian tai hypomagneesemian ilmetessä. Hoitamattomien hyperkalsemiapotilaiden munuaisten toiminta on yleensä jonkin verran heikentynyttä, minkä vuoksi on harkittava munuaisten toiminnan huolellista seurantaa.

Muita tsoledronihappoa vaikuttavana aineena sisältäviä lääkevalmisteita on saatavissa osteoporoosin käyttöaiheisiin ja Pagetin luutaudin hoitoon. Tsoledronihappo medac -hoitoa saaville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti tällaisia lääkevalmisteita tai muita bisfosfonaatteja, koska näiden aineiden yhteisvaikutusta 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 tehota 2–3 kuukauden kuluttua.

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

Potilaiden seerumin kreatiniinipitoisuudet täytyy tutkia ennen jokaista tsoledronihappoannosta. Aloitettaessa hoitoa potilaille, joilla on luumetastaaseja ja lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositetaan pienempiä tsoledronihappoannoksia. Tsoledronihapon käyttö tulee lopettaa potilailla, joilla hoidon aikana havaitaan munuaisten toiminnan heikentyneen. Tsoledronihappohoito aloitetaan uudestaan vain kun seerumin kreatiniiniarvot palautuvat 10 % sisälle lähtötilanteen arvoista. Tsoledronihappo medac -hoito tulee aloittaa uudelleen samalla annostuksella kuin ennen hoidon keskeyttämistä.

Koska tsoledronihappo voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, eikä vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavia potilaita (kliinisissä tutkimuksissa määrittely kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa sairastaville potilaille: seerumin kreatiniini  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  tai  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ , ja syöpäpotilaille, joilla on luumetastaaseja: seerumin kreatiniini  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  tai  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ ) koskevaa kliinistä turvallisuustietoa ole, ja koska farmakokinetiikasta vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma  $< 30 \text{ ml/min}$ ) on vain vähän tietoa, tsoledronihapon käyttöä ei suositeta potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta.

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Osteonekroosi

##### Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia (ONJ) on melko harvinaisissa tapauksissa raportoitu tsoledronihappoa saavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen. Markkinoille tulon jälkeiset tiedot ja kirjallisuus viittaavat siihen, että ONJ:tä koskevia ilmoituksia on annettu useammin kasvaintyyppin perusteella (pitkälle edennyt rintasyöpä, multippleli myelooma). Eräässä tutkimuksessa osoitettiin, että ONJ:tä esiintyi enemmän myeloomapotilailla kuin muita syöpiä sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Hoidon tai uuden hoitjakson aloittamista tulee lykätä potilailla, joilla on suussa parantumattomia, avoimia pehmytkudosleesioita, paitsi lääketieteellisissä hätätilanteissa.

Potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, suositellaan hammastarkastuksen tekemistä, asianmukaista ennaltaehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllisen hyöty-riski-arvion tekemistä ennen bisfosfonaattihoidoa.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

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

Kaikkia potilaita tulee kehottaa noudattamaan hyvää suuhygieniaa, käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja kertomaan välittömästi kaikista Tsoledronihappo medac -hoidon aikana esiintyvistä suuoireista, kuten hampaiden liikkumisesta, kivusta, turvotuksesta, huonosti paranevista haavaumista tai vuodosta. Hoidon aikaisia invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee tehdä ainoastaan huolellisen harkinnan jälkeen, ja niiden tekemistä on vältettävä lähellä tsoledronihapon antoa. Potilaille, joille kehittyy leuan osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tilaa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä.

Hoitavan lääkärin tulee laatia ONJ-potilaiden hoitosuunnitelmat tiiviissä yhteistyössä ONJ:hin perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa.

Jos mahdollista, on harkittava tsoledronihappohoidon väliaikaista keskeyttämistä siihen saakka, kunnes sairaus paranee ja myötävaikuttavat riskitekijät ovat lieventyneet.

#### Muiden anatomisten osien osteonekroosi

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

Lisäksi on raportoitu lähinnä aikuisilla Tsoledronihappo medac -hoitoa saavilla syöpäpotilailla satunnaisia osteonekroositapauksia muissa elimistön osissa, kuten lonkassa ja reisiluussa.

#### Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella vaikea-asteisesta ja ajoittaisesta luu-, nivel-, ja/tai lihaskivusta on raportoitu bisfosfonaatteja, mukaan lukien tsoledronihappoa, käyttävillä 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 toisella bisfosfonaatilla.

#### Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalaisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa 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 bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja 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 epätavallisen murtuman varalta.

#### Hypokalsemia

Hypokalsemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu tsoledronihapolla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia haittavaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksien seurauksena. Sairaalahoittoa 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 vakavan hypokalsemian (ks. kohta 4.5). Seerumin kalsium tulee mitata ja hypokalsemia korjata ennen tsoledronihappohoidon aloittamista. Potilaille tulee antaa riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisiä.

#### Natrium

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

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

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

Varovaisuutta suositetaan, kun bisfosfonaatteja annetaan aminoglykosidien, kalsitoniinin tai loop-diureettien kanssa, koska näillä lääkkeillä voi olla additiivinen vaikutus, jolloin seerumin kalsiumpitoisuus voi pysyä pienenä pitempään kuin olisi tarpeen (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tsoledronihappoa yhdessä muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkevalmisteiden kanssa. Huomiota tulee kiinnittää myös hypomagnesemian kehittymisen mahdollisuuteen hoidon aikana.

Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla munuaisten vajaatoiminnan riski saattaa olla suurentunut annettaessa tsoledronihappoa yhdessä talidomidin kanssa.

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

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

#### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Tsoledronihappoa koskevilla lisääntymistutkimuksissa eläimillä on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Tsoledronihappoa ei pidä käyttää raskauden aikana. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemistä.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tsoledronihappo ihmisen rintamaitoon. Tsoledronihappo on vasta-aiheinen rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

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

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

Haittavaikutukset, kuten huimaus ja uneliaisuus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai

koneidenkäyttökykyyn, joten varovaisuutta on noudatettava tsoledronihappohoidon aikaisessa autolla ajossa ja koneiden käytössä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto valmisteen turvallisuusprofiilista

Kolmen päivän sisällä tsoledronihappoannoksesta havaittava akuutin vaiheen reaktio on ilmoitettu haittavaikutus. Oireisiin liittyy luukipua, kuumetta, heikkoutta, nivelkipua, myalgiaa, kuumehorkkaa sekä artriittia ja sen seurauksena nivelturvotusta. Nämä oireet yleensä häviävät parin päivän sisällä (ks. kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista).

Tsoledronihapon hyväksytyissä indikaatioissa tärkeät identifioidut riskit ovat seuraavia: Munuaisten vajaatoiminta, leuan osteonekroosi, akuutin vaiheen reaktio, hypokalsemia, eteisvärinä, anafylaksia, interstitiaalinen keuhkosairaus. Jokaisen riskin esiintyvyydet on lueteltu taulukossa 2.

##### Taulukkomuodossa esitetty luettelo haittavaikutuksista

Seuraavat taulukossa 2 luetellut haittavaikutukset on koottu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä raporteista, joissa 4 mg tsoledronihappoa on käytetty pääasiassa krooniseen hoitoon:

#### Taulukko 2

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

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



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

#### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

##### Munuaistoiminnan heikentyminen

Tsoledronihapon käyttöön on yhdistetty tapauksia munuaisten vajaatoiminnasta. Tsoledronihapon rekisteröintitutkimuksissa tutkittiin luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisyä luustoon levinneen syövän osalta. Kerättyjen turvallisuustietojen poolatussa analyysissä tsoledronihapon epäiltyjen munuaistoimintaa heikentävien haittatapahtumien (haittavaikutusten) esiintymistiheys oli seuraava: multippeli myelooma (3,2 %), prostatasyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkasyöpä ja muut kiinteät kasvaimet (3,2 %). Tekijöitä, jotka saattavat nostaa todennäköisyyttä munuaistoiminnan heikentymisestä ovat kuivuminen, ennestään esiintynyt munuaisten toimintahäiriö, useat tsoledronihapon tai muiden bisfosfonaattien hoitajaksot, munuaistoksisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö tai infuusioajan lyhentäminen alle suositusten. Ensimmäisen 4 mg:n tsoledronihappoannoksen tai yhden annoksen jälkeen potilaissa on raportoitu munuaistoiminnan huononemista tai etenemistä munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysiin (ks. kohta 4.4).

### Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu potilaissa, jotka ovat olleet enimmäkseen syöpäpotilaita ja jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten Tsoledronihappo medac -valmistetta (ks. kohta 4.4). Monet näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja ja heillä oli merkkejä paikallisesta infektiosta mukaan lukien osteomyeliitti. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammasleikkauksen jälkeen.

### Eteisvärinä

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

### Akuutin vaiheen reaktio

Tämä haittavaikutus koostuu monen oireen yhdistelmästä, joka sisältää kuumetta, myalgiaa, päänsärkyä, raajakipuja, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nivelkipuja sekä artriittia ja sen seurauksena nivelturvotusta. Aika oireiden ilmaantumiseen on  $\leq 3$  päivää tsoledronihappoinfuusion jälkeen. Reaktiota voidaan myös kuvata ”flunssankaltaiseksi” tai ”annoksen jälkeiseksi” oireiksi.

### Epätavalliset reisiluun murtumat

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

Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafysealiset 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 tsoledronihappo-hoidon ja raportoitujen hypokalsemiatapausten sekä niiden seurauksena kehittyneiden rytmihäiriötapausten yhteydestä. Lisäksi on olemassa näyttöä hypokalsemian ja sen yhteydessä raportoitujen sekundaaristen neurologisten tapahtumien, kuten kouristuskohtausten, heikentyneen tuntoherkkyyden ja tetanian, välisestä yhteydestä (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

Tsoledronihapon aiheuttamasta akuutista yliannostuksesta oleva kliininen kokemus on vähäinen. Tsoledronihappoannoksia 48 mg:aan asti on ilmoitettu virheellisesti annetuiksi. Suositettuja annoksia suurempia annoksia (ks. kohta 4.2) saaneita potilaita on seurattava huolellisesti, koska munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta) ja seerumin elektrolyyttien (mukaan lukien kalsium, fosfori ja magnesium) poikkeavuuksia on ilmaantunut. Hypokalsemian kehittyessä potilaalle tulee antaa kliinisen tilanteen vaatiessa kalsiumglukonaatti-infuusio.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

Bisfosfonaattien selektiivinen vaikutus luuhun perustuu siihen, että niiden hakuisuus mineralisoituneeseen luuhun on voimakas. Tarkkaa osteoklastien toiminnan estävää mekanismia ei molekyyliatasolla kuitenkaan vielä tunneta. Pitkäaikaisten eläintutkimusten mukaan tsoledronihappo estää luun resorptiota vaikuttamatta haitallisesti luun muodostukseen, mineralisaatioon tai mekaanisiin ominaisuuksiin.

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

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

Ensimmäisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin 4 mg:n annoksin toteutettua tsoledronihappohoitoa lumelääkkeeseen luustoon liittyvien tapahtumien ehkäisemisessä (Skeletal Related Events, SRE) eturauhassyöpäpotilailla. 4 mg:n tsoledronihappohoito pienensi merkittävästi niiden potilaiden osuutta, joilla ilmeni vähintään yksi luustoon liittyvä tapahtuma (SRE), pidensi mediaaniaikaa ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen yli viidellä kuukaudella ja vähensi tapahtumien vuosittaista ilmaantuvuutta potilasta kohden eli luustosairastuvuutta. Monitapahtuma-analyysi osoitti luustoon liittyvien tapahtumien kehittymisriskin pienentyneen 36 % tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneet potilaat raportoivat vähemmän kivun lisääntymistä kuin potilaat, jotka saivat lumelääkettä. Erot olivat merkittäviä kuukausina 3, 9, 21 ja 24. Tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden potilaiden ryhmässä havaittiin vähemmän patologisia murtumia. Hoidon teho oli heikompi potilailla, joilla oli blastisia leesioita. Tehotulokset 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 ensimmäisen luustoon liittyvän tapahtuman ilmaantumiseen yli kahdella kuukaudella ja vähensi luustosairastuvuutta. Monitapahtuma-analyysi osoitti luustoon liittyvien tapahtumien kehittymisriskin pienentyneen 30,7 % tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg saaneiden ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Tehotulokset on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 3:** Tehotulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpötilaat)

	SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	Tsole-droni-happo 4 mg	Lumelääke	Tsole-droni-happo 4 mg	Lumelääke	Tsole-droni-happo 4 mg	Lumelääke
n	214	208	214	208	214	208
Potilaiden osuus, joilla esiintyi SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-arvo	0,028		0,052		0,119	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	488	321	ES	ES	ES	640
p-arvo	0,009		0,020		0,055	
Luustosairastuvuus	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-arvo	0,005		0,023		0,060	
Riskin pieneneminen sairastaa useita tapahtumia** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,002		NA		NA	

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei oleellinen

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

**Taulukko 4:** Tehotulokset (Potilaat, joilla on muita kiinteitä kasvaimia kuin rinta- tai eturauhassyöpä)

	SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	Tsole-droni-happo 4 mg	Lumelääke	Tsole-droni-happo 4 mg	Lumelääke	Tsole-droni-happo 4 mg	Lumelääke
n	257	250	257	250	257	250
Potilaiden osuus, joilla esiintyi SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-arvo	0,039		0,064		0,173	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	236	155	ES	ES	424	307
p-arvo	0,009		0,020		0,079	
Luustosairastuvuus	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-arvo	0,012		0,066		0,099	
Riskin pieneneminen sairastaa useita tapahtumia** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,003		NA		NA	

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei oleellinen

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

Kolmannessa faasi III:n satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin tsoledronihappoa annoksella 4 mg pamidronaatti 90 mg:aan annosteltuina joka 3.–4. viikko. Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli multipple myelooma tai rintasyöpä, johon liittyi ainakin yksi luuleesio. Tulokset osoittivat, että tsoledronihappo annoksella 4 mg oli yhtä tehokas kuin 90 mg pamidronaattia luustotapahtumien ehkäisyssä. Monitapahtuma-analyysi paljasti merkitsevän, 16 % riskin pientymisen potilailla, joita hoidettiin 4 mg:lla tsoledronihappoa verrattuna pamidronaattihoitoa saaneisiin potilaisiin. Tehotulokset on esitetty taulukossa 5.

**Taulukko 5:** Tehotulokset (rintasyöpä- ja multipplel myeloomapotilaat)

	SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	Tsole-droni-happo 4 mg	Pamidro-naatti 90 mg	Tsole-droni-happo 4 mg	Pamidro-naatti 90 mg	Tsole-droni-happo 4 mg	Pamidro-naatti 90 mg
n	561	555	561	555	561	555
Potilaiden osuus, joilla esiintyi SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-arvo	0,198		0,653		0,037	
Mediaaniaika SRE:n ilmaantumiseen (päivinä)	376	356	ES	714	ES	ES
p-arvo	0,151		0,672		0,026	
Luustosairastuvuus	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-arvo	0,084		0,614		0,015	
Riskin pieneneminen sairastaa useita tapahtumia** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,030		NA		NA	

\* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei oleellinen

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

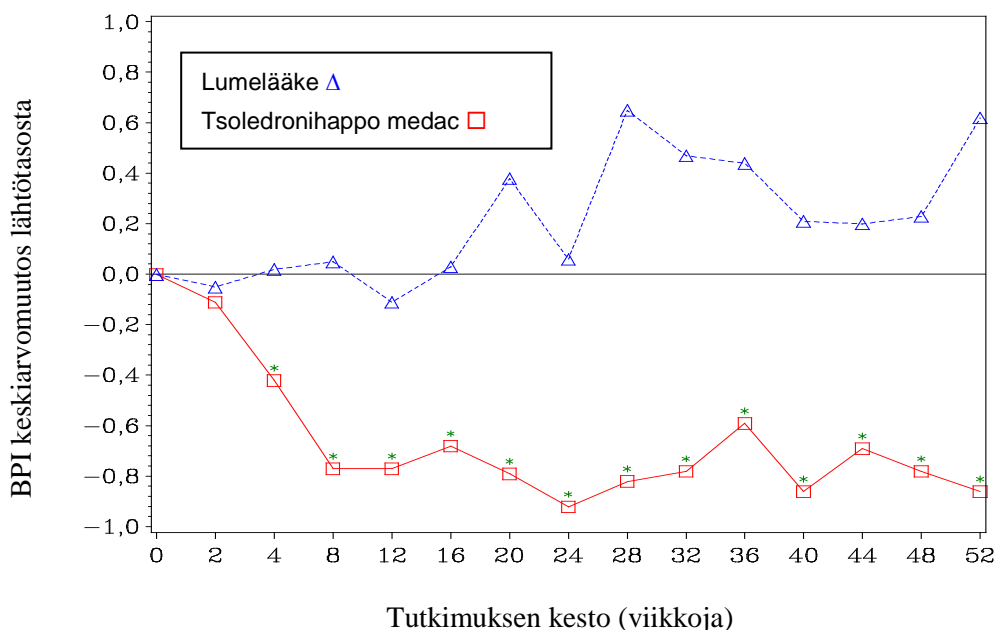
TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

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

Luustotapahtumien suhde oli tsole-dronihapolla 0,628 ja lumelääkkeellä 1,096 (tapahtumat/henkilö vuoden aikana). Tsole-dronihappohoitoa saaneessa ryhmässä 29,8 %:lla potilaista oli vähintään yksi luustotapahtuma (hyperkalsemiaa lukuun ottamatta), kun lumeryhmässä vastaava luku oli 49,6 % (p=0,003). Tsole-dronihapporyhmässä ensimmäisen luustotapahtuman kehittymiseen kuluva ajan mediaania ei saavutettu tutkimuksen loppuun mennessä, ja se piteni huomattavasti lumehoitoon verrattuna (p=0,007). Monitapahtuma-analysissä 4 mg:n tsole-dronihappohoito pienensi luustotapahtumien riskiä 41 %:lla (riskisuhde=0,59; p=0,019) lumehoitoon verrattuna.

Tsole-dronihappohoitoa saaneessa ryhmässä kipu (Brief Pain Inventory (BPI) -asteikolla arvioituna) alkoi vähentyä tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen verrattuna neljän viikon kuluttua verrattuna lumelääkkeeseen (Kuva 1). Kipu tsole-dronihapporyhmässä oli johdonmukaisesti perustason 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 havainnoivan tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida leuan osteonekroosin (ONJ) kumulatiivista ilmaantuvuutta 3 vuoden kohdalla syöpäpotilailla, joilla oli luumetastaasi ja jotka saivat tsoledronihappoa. Osteoklastien estohoito, muu syövän hoito ja hammashoito toteutettiin kliinisen tilanteen vaatimusten mukaisesti, jotta ne edustaisivat mahdollisimman hyvin sekä yliopisto- ja muissa sairaaloissa että terveyskeskuksissa annettavaa hoitoa. Lähtötilanteessa tehtävä hammastarkastus oli suositeltava, mutta ei pakollinen.

Arvioitavina oli 3 491 potilasta, joista 87:llä vahvistettiin ONJ-diagnoosi. Vahvistetun ONJ:n arvioitu kumulatiivinen kokonaisilmaantuvuus kolmen (3) vuoden kohdalla oli 2,8 % (95 %:n CI: 2,3-3,5 %). Yhden (1) vuoden kohdalla osuus oli 0,8 % ja kahden (2) vuoden kohdalla 2,0 %. Vahvistetun ONJ:n prosenttiosuudet olivat kolmen (3) vuoden kohdalla suurimmat myeloomapotilailla (4,3 %) ja pienimmät rintasyöpäpotilailla (2,4 %). Vahvistetun ONJ:n tapausmäärät olivat tilastollisesti merkittävästi suuremmat potilailla, joilla oli multippeli myelooma ( $p = 0,03$ ) kuin muita syöpiä sairastavilla potilailla yhteensä.

#### 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 kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevan kahden keskeisen monikeskustutkimuksen tulokset yhdistettiin etukäteen suunnitellussa analyysissä. Korjattu seerumin kalsiumpitoisuus normalistui nopeammin päivänä 4 annoksella 8 mg tsoledronihappoa, ja päivänä 7 annoksilla 4 mg ja 8 mg tsoledronihappoa.

Vaste prosentit olivat seuraavat:

**Taulukko 6:** Täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus eri päivinä yhdistetyissä kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevissa tutkimuksissa

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

\*p:n arvot pamidronaattiin nähden.

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

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

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia, yleinen turvallisuusprofiili kaikissa kolmessa hoitoryhmässä (4 tai 8 mg tsoledronihappoa tai 90 mg pamidronaattia) oli samankaltainen haittavaikutusten tyyppin ja vaikeusasteen suhteen.

#### Pediatriset potilaat

##### *Kliinisten tutkimusten tulokset vaikea-asteista osteogenesis imperfectaa sairastavilla 1–17-vuotiailla lapsipotilailla*

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

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

Tässä populaatiossa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin mitä on aiemmin havaittu pitkälle edenneitä, luuta affisioivia syöpätauteja sairastavilla aikuisilla (ks. kohta 4.8). Haittavaikutukset esitetään taulukossa 7 yleisyyden mukaan ryhmiteltyinä. Ryhmittelyssä käytetään seuraavaa vakiintunutta luokitusta: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

#### **Taulukko 7:** Vaikea-asteista osteogenesis imperfectaa sairastavilla lapsilla havaitut haittavaikutukset<sup>1</sup>

##### **Hermosto**

Yleiset:

Päänsärky



<b>Sydän</b>	Yleiset:	Takykardia
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yleiset:	Nenä-nielutulehdus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Hyvin yleiset:	Oksentelu, pahoinvointi
	Yleiset:	Vatsakipu
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Yleiset:	Raajojen kipu, nivelkipu, tuki- ja liikunta-elimistön 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 esiintyvyyksiä oli < 5 %, arvioitiin lääketieteellisesti ja kävi ilmi, että nämä tapaukset ovat johdonmukaisia tsoledronihapon hyvin vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteista osteogenesis imperfectaa sairastavilla lapsilla tsoledronihappohoitoon näyttää liittyvän pamidronaattihoitoa suurempi akuutin vaiheen reaktioiden, hypokalsemian ja selittämättömän takykardian riski, mutta tämä eroavaisuus pieneni seuraavien infuusioiden jälkeen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihappoa sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä sekä kasvaimen aiheuttamassa hyperkalsemiassa että luustotapahtumien ehkäisemisessä potilaille, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Annettaessa 5 ja 15 minuutin kertainfuusiona ja toistoannostelussa 2, 4, 8 ja 16 mg tsoledronihappoa 64 potilaalle, joilla oli luustometastaaseja, saatiin seuraavat farmakokineettiset tiedot, joiden todettiin olevan annoksesta riippumattomia.

### Jakautuminen

Tsoledronihappoinfuusion aloittamisen jälkeen tsoledronihappopitoisuudet plasmassa suurenevat nopeasti saavuttaen korkeimman pitoisuuden infuusion lopussa. Tämän jälkeen pitoisuudet nopeasti pienenevät ollen alle 10 %:ia korkeimmasta arvosta 4 tunnin kuluttua ja alle 1 %:ia 24 tunnin kuluttua, jonka jälkeen seuraa jakso, jolloin pitoisuus on erittäin pieni alle 0,1 %:ia korkeimmasta arvosta ennen seuraavaa tsoledronihappoinfuusiota päivänä 28.

### Eliminaatio

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se häviää nopeasti kahdessa vaiheessa verenkierrosta; puoliintumisajat ovat  $t_{1/2\alpha}$  0,24 ja  $t_{1/2\beta}$  1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso, ja terminaalisen eliminaation puoliintumisaika  $t_{1/2\gamma}$  on 146 tuntia. Joka 28. päivä tapahtuneessa toistoannostelussa tsoledronihapon ei havaittu kumuloituvan plasmassa. Tsoledronihappo ei metaboloidu, ja se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisten 24 tunnin aikana  $39 \pm 16$  % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. Luukudoksesta se vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Elimistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta  $5,04 \pm 2,5$  l/h, eikä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 prosentilla infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut AUC:hen.

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

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

### Erityisryhmät

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa; munuaispuhdistuma oli  $75 \pm 33$  % 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-asteinen munuaisten vajaatoiminta), vastaava ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 37 % ja potilaalla, jonka kreatiniinipuhdistuma on 50 ml/min (kohtalainen vajaatoiminta), vastaava ennustettu tsoledronihapon puhdistuma on 72 % arvosta, joka on potilaalla, jolla kreatiniinipuhdistuma on 84 ml/min. Farmakokinetiikasta vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) on vain vähän tietoa.

#### Pediatriset potilaat

Rajalliset farmakokinetiikan tiedot vaikea-asteista osteogenesis imperfectaa sairastavista lapsista viittaavat siihen, että tsoledronihapon farmakokinetiikka on 3–17-vuotiailla lapsilla samankaltainen kuin samanlaisia annoksia (mg/kg) käytävillä aikuisilla. Ikä, paino, sukupuoli ja kreatiniinipuhdistuma eivät nähtävästi vaikuta systeemiseen tsoledronihappoaltistukseen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Akuutti toksisuus

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

### Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

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

### Lisääntymistoksisuus

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

### Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Natriumsitraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton pullo: 3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu olevan 4 vuorokautta 2–8 °C:ssa ja 25 °C:ssa.

Kemiallisen ja fysikaalisen käytön aikaisen stabiiliuden on osoitettu olevan 96 tuntia 2–8 °C:ssa ja 25 °C:ssa, kun on käytetty lasipulloja sekä useita polyvinyylidikloridista, polyetyleenistä ja polypropyleenistä tehtyjä infuusiopussi- ja infuusioletkutyyppisiä (jotka on esitäytetty 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, liuos, tai 5 % m/V glukoosiliuoksella).

Käyttöön valmistettu ja laimennettu liuos: Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste 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:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.  
Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

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

Väritön tyyppi I lasipullo, jossa on fluoropolymeerilla päällystetystä halobutyylimuovista valmistettu korkki ja alumiininen repäisykorkki.

Yksi injektio pullo sisältää 100 ml liuosta.

Tsoledronihappo medac toimitetaan pakkauksissa, jotka sisältävät 1 pullon tai monipakkauksissa sisältäen 4 pahvikotelo, joista kukin sisältää 1 pullon. Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

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

Lisätietoja Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml:n käsittelystä, myös valmistusohjeet alennettuihin annoksiin Tsoledronihappo medac -valmisteen käyttövalmista pulloa käyttäen, on annettu kohdassa 4.2.

Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin. Vain kertakäyttöön.

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

Terveydenhuollon ammattilaisten tulee ottaa huomioon, että käyttämätöntä Tsoledronihappo medac -valmistetta ei saa hävittää paikallisen viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

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

EU/1/12/779/004  
EU/1/12/779/005

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03. elokuuta 2012.  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. huhtikuuta 2017.

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- 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(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet 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 sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava leuan osteonekroosia koskevan potilaan muistutuskortin toteuttamisesta.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos  
tsoledronihappo

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

1 pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos  
1 100 ml:n pullo

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

Kertakäyttöön.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.  
Ks. avatun lääkevalmisteen kesto aika pakkausselosteesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa jäätyä.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/779/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT (ILMAN BLUE BOXIA)**

**4 PULLOA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN OSA: 1 PULLON RASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

tsoledronihappo

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

Yksi pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

<Infuusioneste, liuos>

Yksi 100 ml:n pullo. Monipakkauksen osa, ei erikseen myytäväksi.

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

Kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Ks. avatun lääkevalmisteen kesto aika pakkausselosteesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa jäätyä.

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/779/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

tsoledronihappo

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

Yksi pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos

100 ml

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

Kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa jäätyä.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/779/004  
EU/1/12/779/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
LÄPINÄKYVÄÄN FOLIOON PAKATUN 4 PULLON MONIPAKKAUS (BLUE BOX  
MUKAAN LUETTUNA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

tsoledronihappo

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

Yksi pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, liuos

Monipakkaus: 4 x 1 100 ml:n pullo.

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

Kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa jäätyä.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/779/005

**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



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos

tsoledronihappo

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, 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 Tsoledronihappo medac on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tsoledronihappo medacia
3. Miten Tsoledronihappo medacia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tsoledronihappo medacin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Tsoledronihappo medac on ja mihin sitä käytetään**

Tsoledronihappo medacin vaikuttava aine on tsoledronihappo, joka kuuluu bisfosfonaattien ryhmään. Tsoledronihappo vaikuttaa sitoutumalla luuhun ja hidastamalla luussa luun aineenvaihduntaa. Sitä käytetään:

- **luustokomplikaatioiden ehkäisyyn**, esim. murtumien, aikuispotilailla, joilla on luumetastaaseja (alkuperäisestä kasvaimesta luuhun levinneitä etäispesäkkeitä).
- **vähentämään kalsiumin määrää** veressä aikuispotilailla, kun se on liian suuri kasvaimen vuoksi. Kasvaimet voivat kiihdyttää luun normaalia aineenvaihduntaa niin, että kalsiumin vapautuminen luusta lisääntyy. Tätä tilaa sanotaan kasvaimen aiheuttamaksi hyperkalsemiaksi.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tsoledronihappo medacia**

Noudata huolellisesti kaikkia lääkärin antamia ohjeita.

Ennen Tsoledronihappo medac -hoidon aloittamista lääkäri määrää verikokeita ja tarkastaa hoitovasteesi säännöllisin väliajoin.

**Sinulle ei pidä antaa Tsoledronihappo medacia:**

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

**Varoitukset ja varotoimet**

**Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Tsoledronihappo medacia:**

- jos sinulla on tai on ollut **munuaisvika**.
- jos sinulla on ollut tai on **kipua, turvotusta tai tunnottomuutta** leuassa tai leuan jäykkyyttä tai hampaasi on irronnut. Lääkäri saattaa suositella hammastarkastusta ennen kuin aloitat hoidon Tsoledronihappo medacilla.
- jos **hampaitasi hoidetaan** tai olet menossa hammasleikkaukseen, kerro hammaslääkärille, että käytät Tsoledronihappo medacia, ja kerro lääkärille hammashoidostasi.

Tsoledronihappo medac -hoidon aikana sinun tulee noudattaa hyvää suuhygieniää (mukaan lukien säännöllinen hampaiden harjaus) ja käydä säännöllisissä hammastarkastuksissa.

Ota heti yhteys lääkäriin ja hammaslääkäriin, jos sinulla esiintyy suun tai hampaiden oireita, kuten hampaiden löystymistä, kipua, turvotusta, huonosti paranevia haavaumia tai vuotoa, sillä ne saattavat olla merkkejä leuan osteonekroosiksi kutsutusta sairaudesta.

Leuan osteonekroosiin sairastumisen riski saattaa olla suurempi potilailla, jotka saavat kemoterapiaa ja/tai sädehoitoa tai ottavat steroidilääkkeitä, joille tehdään hammasleikkaus, jotka eivät saa säännöllistä hammashoitoa, joilla on iensairaus, jotka tupakoivat, tai jotka ovat aiemmin saaneet bisfosfonaattihoitoa (käytetään luusairauksien hoitoon tai ehkäisyyn).

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

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

Tsoledronihappo medacia voidaan antaa 65-vuotiaille ja sitä iäkkäämmille potilaille. Ei ole viitteitä siitä, että ylimääräisiä varotoimia tarvittaisiin.

### **Lapset ja nuoret**

Tsoledronihappo medacia ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten käyttöön.

### **Muut lääkevalmisteet ja Tsoledronihappo medac**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää, että lääkäri tietää, käytätkö:

- Aminoglykosideja (vaikea-asteisten tulehdussairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä), kalsitoniinia (lääke, jota käytetään vaihdevuosien osteoporoosin ja hyperkalsemian hoitoon), loop-diureetteja (lääkkeitä, joita käytetään korkean verenpaineen tai turvotuksen hoitoon) tai muita kalsiumpitoisuutta laskevia lääkkeitä, koska niiden yhdistäminen bisfosfonaatteihin voi saada veren kalsiumpitoisuuden laskemaan liian alas.
- Talidomidia (lääke, jota käytetään hoitamaan tietyn tyyppistä luuhun liittyvää verisyöpää) tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään olevan haitallisia munuaisille.
- Muita lääkkeitä, jotka sisältävät myös tsoledronihappoa ja joita käytetään osteoporoosin ja muiden ei syöpään liittyvien luusairauksien hoitoon, tai muita bisfosfonaatteja, koska näiden yhteenlaskettu vaikutus Tsoledronihappo medacin kanssa on tuntematon.
- Anti-angiogeenisiä lääkkeitä (syöpälääkkeitä), koska Tsoledronihappo medacin samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu lisääntynyt riski leuan osteonekroosille (ONJ).

### **Raskaus ja imetys**

Sinulle ei pidä antaa Tsoledronihappo medacia, jos olet raskaana. Kerro lääkärillesi, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Sinulle ei pidä antaa Tsoledronihappo medacia, jos imetät.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tsoledronihappo medacin käytön yhteydessä on ilmennyt hyvin harvoin uneliaisuutta ja väsymystä. Sinun tulee siten noudattaa varovaisuutta ajaessasi, käyttäessäsi koneita tai suorittaessasi valppautta vaativia tehtäviä.

### **Tsoledronihappo medac sisältää natriumia**

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

### **3. Miten Tsoledronihappo medacia käytetään**

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

### **Miten paljon Tsoledronihappo medacia annetaan**

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

### **Kuinka usein Tsoledronihappo medacia annetaan**

- Jos sinua hoidetaan luustokomplikaatioiden vuoksi luun etäpesäkkeiden takia, sinulle annetaan yksi Tsoledronihappo medac -infuusio joka kolmas tai neljäs viikko.
- Jos sinua hoidetaan veren kalsiumpitoisuuden alentamiseksi, Tsoledronihappo medacia yleensä annetaan vain yksi kertatiputus.

### **Miten Tsoledronihappo medac annetaan**

- Tsoledronihappo medac tulee antaa vähintään 15 minuuttia kestäväenä tiputuksena eri infuusioletkulla kerta-annosliuksena laskimoon.

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

### **Jos saat enemmän Tsoledronihappo medacia kuin sinun pitäisi**

Jos saat suositettuja annoksia suurempia annoksia, lääkärisi seuraa sinua huolellisesti. Tämä tehdään, koska sinulle voi kehittyä seerumin elektrolyyttien (esimerkiksi kalsiumin, fosforin ja magnesiumin) poikkeavuuksia ja/tai muutoksia munuaisten toiminnassa, mukaan lukien vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta. Jos kalsiumin määrä elimistössäsi pienenee liikaa, sinulle voidaan antaa lisää kalsiumia infusiona.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

### **Kerro lääkärillesi niin pian kuin mahdollista, jos saat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:**

#### **Yleinen: saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 10:stä**

- Vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (normaalisti lääkärisi arvioi tämän tiettyjen verikokeiden avulla).
- Matala veren kalsiumpitoisuus.

#### **Melko harvinainen: saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 100:sta**

- Kipu suussa, hampaissa ja/tai leuassa, turvotusta tai huonosti paranevia haavaumia suun sisällä tai leuassa, vuotoa, tunnottomuutta tai painontunnetta leuassa tai hampaiden irtoaminen tai löystyminen. Nämä voivat olla merkkejä leukaluun vaurioitumisesta (luukuolio). Kerro

- välittömästi lääkärille ja hammaslääkärille, mikäli sinulle ilmaantuu näitä oireita Tsoledronihappo medac -hoidon aikana tai hoidon päättymisen jälkeen.
- Epäsäännöllistä sydämen sykettä (eteisvärinä) on havaittu potilailla, jotka saavat tsoledronihappoa postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon. On epäselvää, aiheuttaako tsoledronihappo tämän epäsäännöllisen sykkeen, mutta mikäli saat tällaisia oireita käytettyäsi tsoledronihappoa, tulee sinun kertoa niistä lääkärillesi.
  - Vaikea-asteinen allerginen reaktio: hengenahdistusta, turvotusta pääasiassa kasvoissa ja kurkussa.

**Harvinainen: enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta**

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

**Hyvin harvinainen: enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta**

- Alhaisten veren kalsiumpitoisuuksien seurauksena: 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 uusia tai pahenevia särkyjä, kipua tai jäykkyyttä Tsoledronihappo medac -hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

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

**Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä**

- Matala fosfaattipitoisuus veressä.

**Yleiset: saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 10:stä**

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

**Melko harvinaiset: saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 100:sta**

- Yliherkkyysoireet
- Matala verenpaine
- Rintakipu
- Ihoreaktiot (punoitus ja turvotus) infuusion kohdassa, ihottuma, kutina
- Korkea verenpaine, hengästyneisyys, heitehuimaus, unihäiriöt, makuhäiriöt, vapina, pistely tai tunnottomuus käsissä ja jaloissa, ripuli, 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
- Hengenahdistusta, vinkunan tai yskän kanssa
- Nokkosrokko

### **Harvinaiset: saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 1 000:sta**

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

### **Hyvin harvinaiset: saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä potilaalla 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. Tsoledronihappo medacin säilyttäminen**

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja tietää, miten Tsoledronihappo medac säilytetään oikein (ks. kohta 6.).

Ensimmäisen avaamisen jälkeen Tsoledronihappo medac -infuusioneste, liuos, tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, liuosta tulee säilyttää jääkaapissa (2°C – 8°C).

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

### **Mitä Tsoledronihappo medac sisältää**

- Vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa.
- Muut aineet ovat: mannitoli, natriumsitraatti, injektioneesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tsoledronihappo medac toimitetaan infuusionesteinä, liuoksena, 100 ml:n muovisessa injektiopullossa, joka on valmistettu kirkaasta, värittömästä muovista (syklo-olefiini-kopolymeeri), jossa on (tyypin I bromobutyylillä valmistettu) kumikorkki ja joka on sinetöity (alumiinista ja polypropyleenista valmistetulla) repäisysinettillä. Yksi pullo sisältää 100 ml liuosta.

Tsoledronihappo medac toimitetaan pakkauksissa, jotka sisältävät 1 pullon tai monipakkauksissa sisältäen 4 pakkausta, joista kukin sisältää 1 pullon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksa

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV**

**Muut tiedonlähteet**

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

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille

### Tsoledronihappo medacin valmistus ja anto

- Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos, sisältää 4 mg tsoledronihappoa 100 ml:ssa infuusioliuosta. Liuosta voidaan käyttää heti normaalin munuaistoiminnan omaavilla potilailla.
- Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos tulee hävittää. Vain partikkelitonta, kirkasta ja väritöntä liuosta tulee käyttää. Infuusiota valmistettaessa tulee käyttää aseptista menetelmää.
- Mikrobiologiselta kannalta infuusioneste, liuos, tulee käyttää heti ensimmäisen avaamisen jälkeen. 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:ssa, mikäli liuosta ei ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa. Jääkappikylmän annoksen tulee sitten antaa tasoittua huoneenlämpötilaan ennen antoa.
- Tsoledronihappoa sisältävää liuosta ei saa laimentaa tai sekoittaa muiden infuusionesteiden kanssa. Se annetaan 15 minuutin kertainfuusiona eri infuusioletkua käyttäen laskimoon. Ennen ja jälkeen Tsoledronihappo medacin antamista potilaiden nesteytystila tulee selvittää riittävän nesteytyksen varmistamiseksi.
- Potilailla, joilla on normaali munuaistentoiminta, Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusionestettä, liuos, voidaan antaa suoraan ilman käyttöönvalmistusta. Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositetaan pienennettyjä Tsoledronihappo medac -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 Tsoledronihappo medac -liuosta pullosta ja korvaa sitten samalla määrällä steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, tai 5 % m/V glukoosi-injektionestettä.

Tsoledronihappo medacia ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita divalentteja kationeja sisältävien liuosten kanssa, kuten Ringerin liuos.

**Taulukko 1:** Pienennettyjen Tsoledronihappo medac 4 mg/100 ml infuusioneste, liuos -annosten valmistus

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Poista seuraava määrä Tsoledronihappo medac -infuusionestettä, liuos (ml)	Lisää steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-, tai 5 % glukoosi-injektionestettä (ml)	Mukautettu annos (tsoledronihappoa mg/100 ml)
50–60	12,0	12,0	3,5
40–49	18,0	18,0	3,3
30–39	25,0	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 saman AUC-arvon kuin potilaiden, joiden kreatiniinipuhdistuma on 75 ml/min.

- Lasipulloja ja erityyppisiä polyvinyylikloridista, polyetyleenistä ja polypropyleenistä valmistettuja pusseja ja infuusioletkuja (jotka on esitäytetty 9 mg/ml natriumkloridi-injektionesteellä, liuos, (0,9 %) tai 5 % m/V glukoosiliuoksella) käsittävissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteensopimattomuutta Tsoledronihappo medacin kanssa.



- Koska Tsoledronihappo medacin yhteensopivuudesta muiden laskimoon annettavien aineiden kanssa ei ole tietoa, Tsoledronihappo medacia ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden/aineiden kanssa, ja se tulee aina antaa eri linjaa käyttäen.

### **Miten Tsoledronihappo medac säilytetään**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Tsoledronihappo medacia pullossa ja pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Laimennettu Tsoledronihappo medac -infuusioneste, liuos on suositeltavaa käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, säilytys ennen käyttöä on käyttäjän vastuulla ja säilytyksen tulee tapahtua jääkaapissa 2 °C–8 °C:ssa.
- Laimentamiseen, jääkaapissa säilytykseen ja annostelun päättämiseen kuluva kokonaisaika ei saa olla pitempi kuin 96 tuntia.
- Ei saa jäätyä.