

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi ml konsentraattia sisältää 0,8 mg tsoledronihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Luustotapahtumien (patologiset murtumat, selkäydinkompressio, luuston sädehoito tai leikkaus tai kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia) 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 Zoledronic Acid Accord -valmistetta. Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic Acid Accord -valmisteella.

Annostus

Luustotapahtumien ehkäiseminen 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 vakava munuaisten vajaatoiminta, Zoledronic Acid Accord

-hoitoa tulee harkita vain hoidon riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 400 $\mu\text{mol/l}$ tai $> 4,5$ mg/dl, ei otettu mukaan klinisiin tutkimuksiin. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia seerumin kreatiniinin ollessa < 400 $\mu\text{mol/l}$ 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 metastaattisia luuleesioita, seerumin kreatiniini ja kreatiniinipuhdistuma (CLcr) tulee määrittää. CLcr on laskettu seerumin kreatiniinista Cockcroft-Gault -kaavalla. Tsoledronihappoa ei suositeta potilaille, joilla on ennen hoidon aloittamista vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr < 30 ml/min. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli > 265 $\mu\text{mol/l}$ tai $> 3,0$ mg/dl, ei otettu mukaan klinisiin tsoledronihappotutkimuksiin.

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

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittettu 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•hr/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 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 μ mol/l): 0,5 mg/dl tai 44 μ mol/l nousu.
- Potilailla, joilla epänormaali kreatiniinipitoisuus lähtötilanteessa ($> 1,4$ mg/dl tai > 124 μ mol/l): 1,0 mg/dl tai 88 μ mol/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.

Zoledronic Acid Accord 4 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten edelleen 100 ml:aan liuotettuna (ks. kohta 6.6) tulee antaa vähintään 15 minuutin ajan kestäväenä kerta-annosinfuusiona laskimoon.

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

Pienennettyjen Zoledronic Acid Accord annosten valmistusohjeet

Vedä ruiskuun tarvittava määrä konsentraattia seuraavasti:

4,4 ml 3,5 mg annosta varten

4,1 ml 3,3 mg annosta varten

3,8 ml 3,0 mg annosta varten

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet tsoledronihapon laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Ruiskuun vedetty määrä konsentraattia täytyy laimentaa edelleen 100 ml:lla steriiliä 0,9 % w/v natriumkloridi-infuusionestettä tai 5 % w/v glukoosi-infuusionestettä. Annos tulee antaa vähintään 15 minuutin kestoisena kertainfuusiona laskimoon.

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

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen ja jälkeen 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 hypomagnesemian ilmetessä. Hoitamattomien hyperkalsemiapotilaiden munuaisten toiminta on yleensä jonkin verran heikentynyttä, minkä vuoksi on harkittava munuaisten toiminnan huolellista seurantaa.

Zoledronic Acid Accord -hoitoa sisältää samaa vaikuttavaa ainetta kuin Aclasta (tsoledronihappo). Zoledronic Acid Accord -hoitoa käyttäville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti Aclasta-hoitoa 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 tsoledronihappo- tai muut bisfosfonaattikäyttökerrat kuten myös muiden munuaistoksisten lääkevalmisteiden käyttö. Vaikka riski on pienempi annettaessa 4 mg:n annos tsoledronihappoa 15 minuutin aikana, voi munuaistoiminta silti heikentyä. Munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysiin johtanutta munuaisten toiminnan heikkenemistä on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet 4 mg:n aloitusannoksen tai kerta-annoksen tsoledronihappoa. Seerumin kreatiniiniarvot ovat myös nousseet joillakin potilailla, joille on annettu kroonisesti tsoledronihappoa luustotapahtumien ehkäisemiseksi suositetulla annoksella, tosin harvemmin.

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

Koska tsoledronihappo voi vaikuttaa munuaisten toimintaan, eikä vaikeaa 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 vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa alkutilanteessa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$) on vain vähän tietoa, tsoledronihapon käyttöä ei suositeta potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

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

Osteonekroosi

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia (ONJ) on raportoitu melko harvoin kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic Acid Accord -valmistetta. Markkinoille tulon jälkeinen kokemus ja kirjallisuus viittaavat kasvaintyyppin (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 on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

- Bisfosfonaatin voimakkuusluokka (mitä tehokkaampi aine, sitä suurempi riski),

antoreitti (suurempi riski parenteraalisen antotavan yhteydessä) ja bisfosfonaatin kumulatiivinen annos.

- Syöpä, muut sairaudet (esim. anemia, hyytymishäiriö, infektio), tupakointi.
- Samanaikaiset hoidot: kemoterapia, angiogeneesin estäjät (ks. kohta 4.5), pään ja kaulan alueen sädehoito, kortikosteroidit.
- Aiempi hammassairaus, huono suuhygienia, periodontaalinen sairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet (esim. hampaan poistot) ja huonosti istuvat hammasproteesit.

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

Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa vasta tarkan harkinnan jälkeen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa tulee välttää. Potilaille, joille kehittyä leuan osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, hammaskirurgia voi pahentaa tilaa. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä.

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

Muiden anatomisten osien osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu 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-hoitoa saavilla syöpäpotilailla satunnaisia osteonekroositapauksia muissa elimistön osissa, kuten lonkassa ja reisiluussa.

Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella vakavia ja ajoittaisia luo-, nivel-, ja/tai lihaskipua on raportoitu 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.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia 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 trauma, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisiummurtumia 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 epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämiss 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.

Hypokalsemia

Hypokalsemiaa on raportoitu tsoledronihappohoitoa saaneilla potilailla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia häirtävaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohtauksat, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksien seurauksena. Sairaalahoitaa vaatineita vaikea-asteisia hypokalsemiatapauksia on raportoitu. Joissakin tapauksissa hypokalsemia voi olla potilaan henkeä uhkaava (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava kun Zoledronic Acid Accord -valmistetta annetaan yhdessä lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalsemiaa, koska näillä valmisteilla saattaa olla synergistinen vaikutus, joka aikaansaa vakavan hypokalsemian (ks. kohta 4.5). Seerumin kalsium tulee mitata ja hypokalsemia korjata ennen Zoledronic-hoidon aloittamista. Potilaille tulee antaa riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisiä

Zoledronic Acid Accord sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Jos Zoledronic acid Accordin laimennuksessa käytetään keittosuolaliuosta (0,9 % m/V natriumkloridi-infuusionestettä) ennen annostelua, potilaan saama natriumannos on suurempi.

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.

Multipelia 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. lääkkeillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tsoledronihappo äidinmaitoon. Tsoledronihappo on vasta-aiheinen imettäville äideille (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 koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo valmisteen turvallisuusprofiilista

Kolmen päivän sisällä tsoledronihappoannoksesta akuutin vaiheen reaktio on yleisesti 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 1.

Taulukkomuodossa esitetty luettelo haittavaikutuksista

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

Taulukko 1

Haittatapahtumat on luokiteltu yleisyyden mukaan aloittaen yleisimmistä seuraavasti:

Hyvin 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 arviointiin).

<i>Veri ja imukudos</i>		
	Yleiset:	Anemia
	Melko harvinaiset:	Trombosytopenia, leukopenia
	Harvinaiset:	Pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
	Melko harvinaiset:	Yliherkkyyssreaktio
	Harvinaiset:	Angioneuroottinen ödeema
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
	Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus, unihäiriöt
	Harvinaiset:	Sekavuus
<i>Hermosto</i>		
	Yleiset:	Päänsärky
	Melko harvinaiset:	Heitehuimaus, tuntoharha, makuhäiriö,

		heikentynyt tuntoherkkyys, lisääntynyt tuntoherkkyys, vapina, uneliaisuus
	Hyvin harvinaiset:	Kouristuskohdaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania (hypokalsemian seurauksena)
Silmät		
	Yleiset:	Konjunktiviitti
	Melko harvinaiset:	Näön sumentuminen, silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti) ja silmäkuopan tulehdus
	Harvinaiset:	Suonikalvoston tulehdus
	Hyvin harvinaiset:	Episkleriitti
Sydän		
	Melko harvinaiset:	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, eteisvärinä, matala verenpaine johtaen pyörtymiseen tai verenkiertokollapsiin
	Harvinaiset:	Sydämen harvalyöntisyys, sydämen rytmihäiriöt (hypokalsemian seurauksena)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä, keuhkoputkien supistelu
	Harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö		
	Yleiset:	Pahoinvointi, oksentelu, heikentynyt ruokahalu
	Melko harvinaiset:	Ripuli, ummetus, vatsakipu, ruoansulatushäiriö, suutulehdus, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos		
	Melko harvinaiset:	Kutina, ihottuma (mukaan lukien punoittava ihottuma ja täpläinen (makulaarinen) ihottuma), lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Yleiset:	Luukipu, lihaskipu, nivelkipu, laaja-alainen kipu
	Melko harvinaiset:	Lihaskouristukset, leuan osteonekroosi
	Hyvin harvinaiset:	Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) ja muiden anatomisten osien osteonekroosi (mukaan lukien reisiluu ja lonkka)
Munuaiset ja virtsatiet		
	Yleiset:	Munuaisten toiminnan häiriö
	Melko harvinaiset:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta,

		hematuria, proteinuria
	Harvinaiset:	Hankinnainen Fanconin oireyhtymä
	Tuntematon:	Tubulointerstitiaalinefriitti
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
	Yleiset:	Kuume, flunssankaltainen oireyhtymä (johon liittyy väsymys, vilunväreet, huonovointisuus ja punotus)
	Melko harvinaiset:	Voimattomuus, perifeerinen turvotus, injektiokohdan reaktiot (mukaan lukien kipu, ärtyminen, turvotus, kovettuminen), rintakipu, painon nousu, anafylaktinen reaktio/sokki, urtikaria
	Harvinaiset:	Akuutin vaiheen reaktion oireina artriitti ja nivelturvotus
<i>Tutkimukset</i>		
	Hyvin yleiset:	Hypofosfatemia
	Yleiset:	Veren kreatiniinin- ja urea-arvojen nousu, hypokalsemia
	Melko harvinaiset:	Hypomagnesemia, hypokalemia
	Harvinaiset:	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 yhteisanalyyseissä tsoledronihapon aiheuttamiksi epäiltyjen munuaistoiminnan heikentymisen haittatapahtumien (haittavaikutuksia) esiintymistiheys oli seuraava: multippeli myelooma (3,2 %), prostatasyöpä (3,1 %), rintasyöpä (4,3 %), keuhkasyöpä ja muut kiinteät kasvaimet (3,2 %). Tekijöitä jotka saattavat nostaa todennäköisyyttä munuaistoiminnan heikentymisestä ovat kuivuminen, ennestään esiintynyt munuaisten toimintahäiriö, useat tsoledronihapon tai muiden bisfosfonaattien hoitojaksot, munuaistoksisten lääkkeiden samanaikainen käyttö tai infuusioajan lyhentäminen alle suositusten. Ensimmäisen 4 mg:n tsoledronihappoannoksen tai yhden annoksen jälkeen on ilmoitettu potilailla munuaistoiminnan huononeminen, eteneminen munuaisten vajaatoimintaan ja dialyysiin (ks. kohta 4.4).

Leuan osteonekroosi

Potilailla, jotka ovat olleet enimmäkseen syöpäpotilaita ja jotka ovat saaneet luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten tsoledronihappoa, on raportoitu leuan osteonekroositapauksia (ks. kohta 4.4). Moni näistä potilaista sai myös kemoterapiaa ja kortikosteroidihoitoa 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 mukaan lukien tsoledronihapolla tehdyt tutkimukset, joissa syöpäpotilaat saivat 4 mg tsoledronihappoa joka 3.-4. viikko. Tässä yhdessä tutkimuksessa esille tullutta eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen mekanismia ei tunneta.

Akuutin vaiheen reaktio

Tämä 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 ≤ 3 päivää tsoledronihappo-infuusion jälkeen. Reaktiota voidaan myös kuvata ”flunssan-kaltaisiksi” 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 kouristuskohtausten, heikentyneen tuntoherkkyyden ja tetanian, välisestä yhteydestä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tsoledronihapon aiheuttamasta akuutista yliannostuksesta saatu kliininen kokemus on vähäinen. Tsoledronihappo-annoksia 48 mg 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, tulee potilaalle antaa kliinisen tilanteen vaatiessa kalsiumglukonaatti-infuusio.

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 siihen, että niiden hakuisuus mineralisoituneeseen luuhun on voimakas. Tarkkaa osteoklastien toiminnan estävää mekanismia ei molekyyllitasolla 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 syöpälääkkeiden kanssa, estää kiinni tarttumista ja tunkeutumista.

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 merkitseviä kuukausina 3, 9, 21 ja 24. Tsoledronihappohoitoa annoksella 4 mg

saaneiden potilaiden ryhmässä havaittiin vähemmän patologisia murtumia. Hoidon teho oli heikompi potilailla, joilla oli blastisia leesioita. Tehokkuustulokset 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 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. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 2: Tehokkuustulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpäpotilaat)

	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	
Luustosairastu- vuus	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 käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

Taulukko 3: Tehokkuustulokset (Potilaat, joilla on muita kiinteitä kasvaimia kuin rinta- tai eturauhassyöpä)

	SRE (+TIH)		Murtumat*		Luun sädehoito	
	Tsole- droni- happo	Lumelääke	Tsole- droni- happo	Lumelääke	Tsole- droni- happo	Lumelääke
	4 mg		4 mg		4 mg	
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	
Luustosairastu- vuus	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 käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

Kolmannessa faasi III:n satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin tsoledronihappoa annoksella 4 mg pamidronaatti 90 mg:aan 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. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Tehokkuustulokset (rintasyöpä- ja multipple 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	
Luustোসairastu- vuus	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-arvo	0,084		0,614		0,015	
Riskin pieneneminen sairastaa useita tapahtumia** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-arvo	0,030		NA		NA	

* Sisältää nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat

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

ES Ei saavutettu

NA Ei käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

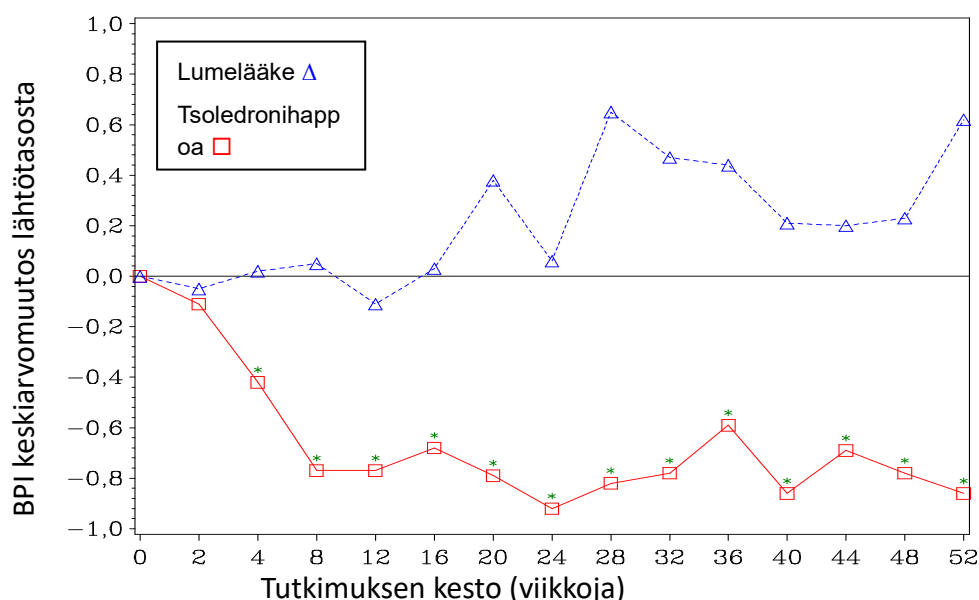
Tsoledronihappoa 4 mg:n annoksin tutkittiin myös kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 228 potilaalla, joilla oli rintasyövän aiheuttamia dokumentoituja luumetastaaseja. Tutkimuksessa arvioitiin tsoledronihapon (4 mg:n annoksin) vaikutusta luustotapahtumien (skeletal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

Luustotapahtumien suhde oli tsoledronihapolla 0,628 ja lumelääkkeellä 1,096 (tapahtumat/henkilö vuoden aikana). Tsoledronihappohoitoa saaneessa ryhmässä 29,8 %:lla potilaista oli vähintään yksi luustotapahtuma (hyperkalsemiaa lukuun ottamatta), kun lumeryhmässä vastaava luku oli 49,6 % (p=0,003). Tsoledronihapporyhmässä ensimmäisen luustotapahtuman kehittymiseen kuluvan ajan mediaania ei saavutettu tutkimuksen loppuun

mennessä, ja se piteni huomattavasti lumehoitoon verrattuna ($p=0,007$). Monitapahtuma-analyysissä 4 mg:n tsoledronihappohoito pienensi luustotapahtumien riskiä 41 %:lla (riskisuhde=0,59; $p=0,019$) lumehoitoon verrattuna.

Tsoledronihappohoitoa saaneessa ryhmässä kipu (Brief Pain Inventory (BPI) –asteikolla arvioituna) alkoi vähentyä tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteeseen verrattuna neljän viikon kuluttua verrattuna lumelääkkeeseen (Kuva 1). Kipu tsoledronihapporyhmässä oli johdonmukaisesti perustason alapuolella ja kivun lievittymiseen tuntui liittyvän vähäisempi kipulääkeiden 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 multippeli 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 kasvaimen aiheuttamaa hyperkalsemiaa koskevan kahden keskeisen monikeskustutkimuksen tulokset yhdistettiin etukäteen suunnitellussa analyysissä. Korjattu seerumin kalsiumpitoisuus normaalistui nopeammin päivänä 4 annoksella 8 mg tsoledronihappoa, ja päivänä 7 annoksilla 4 mg ja 8 mg tsoledronihappoa. Vasteprosentit olivat seuraavat:

Taulukko 5: Täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus eri päivinä 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 tyypin ja vaikeusasteen suhteen.

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) sairastavilla 1-17-vuotiailla lapsipotilailla verrattiin laskimoon annettavaan pamidronaattihoitoon yhdessä kansainvälisessä, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, jonka tsoledronihapporyhmään kuului 74 ja pamidronaattiryhmään 76 potilasta. Tutkimuksen hoitovaihe kesti 12 kk, ja sitä edelsi 4-9 viikon 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 kk välein ja 3-17-vuotiaat potilaat taas 0,05 mg/kg tsoledronihappoa (maksimikerta-annos 0,83 mg) 3 kk välein. Kerran tai kahdesti vuodessa annosteltavan tsoledronihapon yleistä pitkäaikaisturvallisuutta ja sen pitkäaikaisturvallisuutta munuaisten kannalta arvioitiin 12 kk pituisessa jatkotutkimuksessa lapsilla, jotka olivat suorittaneet vuoden kestäneen tsoledronihappo- tai pamidronaattihoidon loppuun varsinaisen tutkimuksen puitteissa.

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

Tässä populaatiossa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin mitä on aiemmin havaittu pitkälle edenneitä, luuta affisioivia syöpätauteja sairastavilla aikuisilla (ks. kohta 4.8). Haittavaikutukset esitetään taulukossa 6 yleisyyden mukaan ryhmiteltyinä.

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 arviointiin).

Taulukko 6: Vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla lapsilla havaitut haittavaikutukset¹

<i>Hermosto</i>		
	Yleiset:	Päänsärky
<i>Sydän</i>		
	Yleiset:	Takykardia

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
	Yleiset:	Nenänielutulehdus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
	Hyvin yleiset:	Oksentelu, pahoinvointi
	Yleiset:	Vatsakipu
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		
	Yleiset:	Raajojen kipu, nivelkipu, tuki- ja liikunta-elimistön kipu
<i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
	Hyvin yleiset:	Kuume, väsymys
	Yleiset:	Akuutin vaiheen reaktiot, kipu
<i>Tutkimukset</i>		
	Hyvin yleiset:	Hypokalsemia
	Yleiset:	Hypofosfatemia

¹Haittavaikutuksia joiden esiintyvyyksiä oli < 5 % arvioitiin lääketieteellisesti ja kävi ilmi, että nämä tapaukset ovat johdonmukaisia tsoledronihapon hyvin vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Vaikeaa 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 referenssivalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa sekä kasvaimen aiheuttamassa hyperkalsemiassa että luustotapahtumien ehkäisemisessä potilailla, joilla on luustosta lähtöisin oleva tai luustoon levinnyt pitkälle edennyt syöpä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 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.

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.

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se häviää nopeasti kahdessa vaiheessa verenkierrosta; puoliintumisaikat ovat $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso, ja terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2\gamma}$ on 146 tuntia. Joka 28. päivä

tapahuneessa toistoannostelussa tsoledronihapon ei havaittu kumuloituvan plasmaan. Tsoledronihappo ei metaboloidu, ja se erittyy muuttumattomana munuaisten kautta. Ensimmäisten 24 tunnin aikana 39 ± 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.

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.

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

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

Yleisin havainto toistoannoksella tehdyissä tutkimuksissa oli primaarin hohkaluun lisääntyminen kasvavien eläinten pitkien luiden varsiosassa lähes kaikilla annostasolla merkkinä valmisteiden farmakologisesta luun resorptiota estävästä vaikutuksesta.

Munuaisvaikutuksia koskevat turvallisuusmarginaalit olivat kapeat pitkäaikaisissa toistuvaa parenteraalista annostusta käyttäen tehdyissä eläintutkimuksissa, mutta kumulatiivinen haittavaikutukseton taso (NOAEL) kerta-antoa (1,6 mg/kg) ja toistuvaa antoa (0,06–0,6 mg/kg/vrk) käyttäen, enimmillään kuukauden kestäneissä tutkimuksissa, ei viitannut munuaisvaikutuksiin, kun käytettiin annoksia, jotka olivat vähintään ihmiselle tarkoitetun maksimaalisen hoitoannoksen suuruisia. Pitkäaikainen toistuva anto annoksina, jotka vastaavat ihmiselle tarkoitettua tsoledronihapon suurinta hoitoannosta, aiheutti toksisia vaikutuksia muissa elimissä, kuten maha-suolikanavassa, maksassa, 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 (E421)

Natriumsitraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi käyttöön valmistettu Zoledronic Acid Accord -konsentraatti täytyy laimentaa 0,9 % m/V natriumkloridi-infuusionesteeseen injektiota varten tai 5 % m/V glukoosi-infuusionesteeseen.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältäviin infuusionesteisiin, kuten Ringer-laktaattiin, ja se tulee antaa eri infuusioletkulla kerta-annosliuoksena laskimoon.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 36 tunnin ajan 2 - 8 °C:ssa.

Laimentamisen jälkeen: Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 2 °C – 8 °C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 ml:n muovinen injektiopullo, joka on valmistettu kirkkaasta syklo-olefiini-kopolymeerista, ja jossa on kumitulppa sekä alumiininen repäisykorkki.

Pakkauksissa on 1, 4 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen annostelua vedetään 5 ml konsentraattia yhdestä injektiopullostta tai tarvittava konsentraatin määrä ruiskuun ja se laimennetaan edelleen 100 ml:lla kalsiumia sisältämättömällä infuusionesteellä (0,9 % m/V natriumkloridi-infuusioneste injektiota varten tai 5 % m/V glukoosi-infuusioneste).

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

Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin. Vain kertakäyttöön.

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

Terveystieteiden ammattilaisten tulee ottaa huomioon, että käyttämätöntä Zoledronic Acid Accord -valmistetta ei saa hävittää paikallisen viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/834/001

EU/1/13/834/002

EU/1/13/834/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.01.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. marraskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<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 valmistajan nimi ja osoite

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

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 Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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

YKSIKKÖPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 4 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli (E421), natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo

4 injektiopulloa

10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon laimentamisen jälkeen.

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

Käyt. viim.

Käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN
TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI,
JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/834/001- 1 injektiopullo
EU/1/13/834/002- 4 injektiopulloa
EU/1/13/834/003- 10 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

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 Accord 4 mg/5 ml steriili konsentraatti
tsoledronihappo
Laskimoon laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zoledronic Acid Accord 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, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Zoledronic Acid Accord on ja mihin sitä käytetään

Zoledronic Acid Accord -valmisteen 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 saat Zoledronic Acid Accord -valmistetta

Noudata huolellisesti kaikkia lääkärin antamia ohjeita.

Ennen Zoledronic Acid Accord -hoidon aloittamista, lääkäri määrää verikokeita ja tarkastaa hoitovasteesi säännöllisin väliajoin.

Sinulle ei pitäisi antaa Zoledronic Acid Accord -valmistetta:

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

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille ennen kuin saat Zoledronic Acid Accord -valmistetta:

- 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 Zoledronic Acid Accord -hoidon aloittamista.
- jos **hampaitasi hoidetaan** tai olet menossa hammasleikkaukseen, kerro hammaslääkärille, että käytät Zoledronic Acid Accord -valmistetta ja kerro lääkärille hammashoidostasi.

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

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkəriin, jos sinulla 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.

Zoledronic Acid Accord -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 Zoledronic Acid Accord -annosta. Sinulle annetaan riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisiä.

65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

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

Lapset ja nuoret

Zoledronic Acid Accord -valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten käyttöön.

Muut lääkevalmisteet ja Zoledronic Acid Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää, että lääkäri tietää, käytätkö:

- Aminoglykosideja (vaikeiden 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 kalsium-pitoisuutta 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 myös sisältävät tsoledronihappoa ja joita käytetään osteoporoosin ja muiden ei syöpään liittyvien luusairauksien hoitoon, tai muita bisfosfonaatteja, koska näiden yhteenlaskettu vaikutus Zoledronic Acid Accord -valmisteen kanssa on tuntematon.
- Anti-angiogeenisiä lääkkeitä (syöpälääkkeitä), koska Zoledronic Acid Accord -valmisteen samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu lisääntynyt riski leuan osteonekroosille (ONJ).

Raskaus ja imetys

Sinulle ei pidä antaa Zoledronic Acid Accord -valmistetta, jos olet raskaana. Kerro lääkärillesi, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Sinulle ei pidä antaa Zoledronic Acid Accord -valmistetta, jos imetät.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zoledronic Acid Accord -valmisteen käytön yhteydessä on ilmennyt hyvin harvoin uneliaisuutta ja väsymystä. Sinun tulee siten noudattaa varovaisuutta ajaessasi, käyttäessäsi koneita tai suorittaessasi valppautta vaativia tehtäviä.

Zoledronic Acid Accord sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Jos lääkärisi käyttää Zoledronic acid Accordin laimennuksessa keittosuola-liuosta, saamasi natriumannos on suurempi.

3. Miten Zoledronic Acid Accord -valmistetta käytetään

- Vain terveydenhuollon ammattilainen, joka on koulutettu antamaan bisfosfonaatteja laskimoon, saa antaa Zoledronic Acid Accord -valmistetta suoneen.
- Lääkäri neuvo sinua juomaan riittävästi vettä ennen hoidon aloittamista kuivumisen

ehkäisemiseksi.

- Noudata huolellisesti kaikkia lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan antamia ohjeita.

Miten paljon Zoledronic Acid Accord -valmistetta annetaan

- Tavallinen kerta-annos on 4 mg tsoledronihappoa.
- Jos sinulla on munuaisongelmia, lääkärisi antaa sinulle pienemmän annoksen Zoledronic Acid Accord -valmistetta riippuen munuaisongelmasi vakavuudesta.

Kuinka usein Zoledronic Acid Accord -valmistetta annetaan

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

Miten Zoledronic Acid Accord -valmistetta annetaan

- Zoledronic Acid Accord on annettava vähintään 15 minuuttia kestävästä tiputuksesta eri infuusioletkulla kerta-annosliuoksena laskimoon.

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

Jos saat enemmän Zoledronic Acid Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi

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

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

4. Mahdolliset hättävähaitteet

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

Kerro lääkärillesi niin pian kuin mahdollista, jos saat jonkin seuraavista vakavista hättävähaitteista:

Yleinen (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

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

Melko harvinainen (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- Kipu suussa, hampaissa ja/tai leuassa, turvotusta tai parantumattomia haavaumia suun sisällä tai leuassa, eritevuoto, 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 Zoledronic Acid Accord -hoidon aikana tai hoidon lopettamisen 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.
- Vakava allerginen reaktio: hengenahdistusta, turvotusta pääasiassa kasvoissa ja kurkussa.

Harvinainen (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

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

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

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

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

- Matala fosfaattipitoisuus veressä.

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

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

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- Yliherkkyyssreaktiot
- Matala verenpaine
- Rintakipu
- Ihoreaktiot (punoitus ja turvotus) infuusion kohdassa, ihottuma, kutina
- Korkea verenpaine, hengästyneisyys, heitehuimaus, ahdistuneisuus, unihäiriöt, makuhäiriöt, vapina, pistely tai tunnottomuus käsissä ja jaloissa, ripuli, ummetus, vatsakipu, suun kuivuminen
- Matala valkosolujen ja verihiutaleiden määrä
- Matala magnesium- ja kaliumpitoisuus veressä. Lääkäri seuraa tilannetta ja tekee tarvittavat toimenpiteet.
- Painonnousu
- Lisääntynyt hikoilu
- Uneliaisuus
- Sumentunut näkö, silmän kyynelehtiminen, silmän valoherkkyys
- Äkillinen kylmyys, johon liittyy pyörtyminen, velttoutta tai tajunnanmenetystä
- Hengenahdistusta, vinkunan tai yskän kanssa
- Nokkosrokkoa

Harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 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 epämukavaa 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 (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- Pyörtyminen matalan verenpaineen vuoksi
- Vaikea luu-, nivel- ja/tai lihaskipu, toisinaan invalidisoiva

Tuntematon: esiintyvyyttä ei voida laskea saatavissa olevien tietojen perusteella

- Munuaistulehdus (tubulointerstitiaalfriitti): merkkeihin ja oireisiin voi kuulua virtsan määrän vähentyminen, verta virtsassa, pahoinvointi, yleinen huonovointisuus.

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole

mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zoledronic Acid Accord -valmisteen säilyttäminen

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja tietää, miten Zoledronic Acid Accord säilytetään oikein (katso kohta 6.).

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zoledronic Acid Accord sisältää

- Zoledronic Acid Accord -valmisteen vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi injektiopullo sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 4 mg tsoledronihappoa.
- Muut aineet ovat: mannitoli, natriumsitraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Zoledronic Acid Accord toimitetaan nestekonsentraattina injektiopullossa. Yksi injektiopullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa.

Pakkauksessa on yksi konsentraattia sisältävä injektiopullo. Zoledronic Acid Accord toimitetaan pakkauksissa, joissa on 1, 4 tai 10 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU /
MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 74 88 821

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Zoledronic Acid Accord -valmisteen valmistus ja anto

- Valmistaaksesi 4 mg tsoledronihappoa sisältävän infuusioliuoksen laimenna Zoledronic Acid Accord -konsentraatti (5 ml) edelleen 100 ml:lla infuusionestettä, joka ei sisällä kalsiumia tai muuta kahdenarvoista kationia. Jos Zoledronic Acid Accord -annosta täytyy pienentää, vedä ruiskuun ensin tarvittava määrä alla kuvatulla tavalla ja laimenna sitä edelleen 100 ml:lla infuusionestettä. Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi käytä joko 0,9 % m/V natriumkloridi-infuusionestettä tai 5 % m/V glukoosi-infuusionestettä.

Älä sekoita Zoledronic Acid Accord –konsentraattia kalsiumia tai muuta kahdenarvoista kationia sisältäviin liuksiin, kuten Ringerin-laktaattiin.

Pienennettyjen Zoledronic Acid Accord -annosten valmistusohjeet:

Vedä ruiskuun tarvittava määrä nestemäistä konsentraattia seuraavasti:

- 4,4 ml 3,5 mg annosta varten
 - 4,1 ml 3,3 mg annosta varten
 - 3,8 ml 3,0 mg annosta varten
-
- Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos tulee hävittää. Vain partikkelitonta, kirkasta ja väritöntä liuosta tulee käyttää. Infuusiota valmistettaessa tulee käyttää aseptista menetelmää.
 - Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 36 tunnin ajan 2 - 8 °C:ssa. Laimennettu infuusionete on mikrobiologiselta kannalta käytettävä 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 sisältävä liuos annetaan 15 minuutin kertainfuusiona laskimoon erillisen infuusioletkun kautta. Ennen ja jälkeen Zoledronic Acid Accord -valmisteen antamista potilaiden nesteytystila tulee selvittää riittävän nesteytyksen varmistamiseksi.
 - Erityyppisiä polyvinyylikloridista, polyetyleenistä ja polypropyleenistä valmistettuja siirtolaitteita käsittävissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteensopimattomuutta Zoledronic Acid Accord -valmisteen kanssa.
 - Koska Zoledronic Acid Accord -valmisteen yhteensopivuudesta muiden laskimoon annettavien aineiden kanssa ei ole tietoa, Zoledronic Acid Accord -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden/aineiden kanssa, ja se tulee aina antaa eri linjaa käyttäen.

Miten Zoledronic Acid Accord –valmistetta säilytetään

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Avaamaton injektiopullo ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Laimennettu Zoledronic Acid Accord -infuusioliuos tulee käyttää heti mikrobiologisen kontaminaation välttämiseksi.