

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

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 antaa ja määrätä potilaille Zoledronic acid Mylan –valmistetta. Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic acid Mylan -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 vaikea munuaisten vajaatoiminta, tsoledronihappohoitoa tulee harkita vain hoidon riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli $> 400 \mu\text{mol/l}$ tai $> 4,5 \text{ mg/dl}$, ei otettu mukaan kliinisiin tutkimuksiin. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia seerumin kreatiniinin ollessa $< 400 \mu\text{mol/l}$ tai $< 4,5 \text{ mg/dl}$ (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 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 $< 30 \text{ ml/min}$. Potilaita, joiden seerumin kreatiniini oli $> 265 \mu\text{mol/l}$ tai $> 3,0 \text{ mg/dl}$, ei otettu mukaan kliinisiin tsoledronihappotutkimuksiin.

Potilailla, joilla on luumetastaaseja ja ennen hoidon aloittamista lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositetaan seuraavia tsoledronihappoannoksia. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta määritetään tälle potilasryhmälle CLcr $30\text{--}60 \text{ ml/min}$ (ks. myös kohta 4.4):

Lähtötason kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittu 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 $0,66 \text{ (mg}\cdot\text{hr/l)}$ (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 tsoledronihappo-annosta ja hoito tulee keskeyttää, jos munuaisten toiminta on heikentynyt. Kliinisissä tutkimuksissa munuaistoiminnan heikkeneminen määriteltiin seuraavasti:

- Potilailla, joilla normaali kreatiniinipitoisuus lähtötilanteessa ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ tai $< 124 \mu\text{mol/l}$): $0,5 \text{ mg/dl}$ tai $44 \mu\text{mol/l}$ nousu.
- Potilailla, joilla epänormaali kreatiniinipitoisuus lähtötilanteessa ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ tai $> 124 \mu\text{mol/l}$): $1,0 \text{ mg/dl}$ tai $88 \mu\text{mol/l}$ 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 Mylan 4 mg/5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, jota on edelleen laimennettu 100 ml :aan nestettä (ks. kohta 6.6) tulee antaa vähintään 15 minuutin ajan kestäväenä kerta-annosinfuusiona laskimoon.

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositellaan pienennettyjä tsoledronihappo-annoksia (ks. kohta "Annostus" yllä ja kohta 4.4).

Pienennettyjen Zoledronic acid Mylan -annosten valmistusohjeet

Vedä ruiskuun tarvittava tilavuus infuusiokonsentraattia seuraavasti:

- 4,4 ml 3,5 mg annokseen
- 4,1 ml 3,3 mg annokseen
- 3,8 ml 3,0 mg annokseen

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Ruiskuun vedetty määrä liuosta täytyy laimentaa edelleen 100 ml:lla steriiliä 0,9 % m/V natriumkloridi-infusionestettä tai 5 % m/V glukoosi-infusionestettä. Annos tulee antaa vähintään 15 minuutin kestoisena kertainfuusiona laskimoon.

Zoledronic acid Mylan -konsentraattia ei saa sekoittaa kalsiumia tai muita kahdenarvoisia kationeja sisältävien infusionesteiden, kuten Ringer-laktaatin kanssa, ja se tulisi antaa kerta-annoksena laskimoon käyttäen erillistä infusioletkua.

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen ja jälkeen tsoledronihappovalmisteen 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 tsoledronihappovalmisteen 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 Mylan sisältää samaa vaikuttavaa ainetta kuin osteopoorosin ja Pagetin luutaudin hoitoon tarkoitetut lääkevalmisteet. Zoledronic acid Mylan -hoitoa käyttäville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti näitä lääkevalmisteita tai muita bisfosfonaatteja samanaikaisesti, koska näiden aineiden yhteisvaikutuksia 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.

Tsoledronihappovalmisteen 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 tsoledronihappovalmistetta 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. Tsoledronihappohoito tulee lopettaa potilailla, joilla hoidon aikana havaitaan munuaisten toiminnan heikentyneen. Tsoledronihappohoito 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 hyperkalsemiamia 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, tsoledronihappovalmisteen 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 tsoledronihappoa. Markkinoille tulon jälkeinen kokemus ja kirjallisuus viittaavat kasvaintyyppin (edennyt rintasyöpä, multipple myelooma) perusteella ONJ-raporttien suurempaan esiintyvyyteen. Tutkimus osoitti, että ONJ oli yleisempää myeloomapotilailla muihin syöpiin verrattuna (ks. kohta 5.1).

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

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

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

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

Hoidon aikana invasiiviset hammaskäsittelyt tulee suorittaa vasta tarkan harkinnan jälkeen ja niiden ajoittamista lähelle tsoledronihappoannoksen antoa tulee välttää. Potilaille, joille kehittyy leuan

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

Hoitavan lääkärin ja leuan osteonekroosista asiantuntemusta omaavan hammaslääkärin tai hammaskirurgin tulee tehdä läheistä yhteistyötä hoitosuunnitelman laatimisessa potilaille, joille 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 difosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos difosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

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

Luusto- ja lihaskipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella vakavia ja ajoittaisia luu-, nivel-, ja/tai lihaskipuja on raportoitu tsoledronihappovalmistetta käyttävillä potilailla. Kyseisiä tapahtumia on kuitenkin raportoitu harvoin. Oireiden ilmaantumista edeltävä aika vaihteli päivästä useaan kuukauteen hoidon aloittamisesta. Useimmilla potilailla oireet lievenivät hoidon lopettamisen jälkeen. Osalla potilaista oireet palasivat, kun hoito aloitettiin uudelleen joko tsoledronihapolla tai 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 traumausten yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasitusmurtumia 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 keskeyttämispäätöksen 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 tsoledronihappo-hoitoa saaneilla potilailla. Sydämen rytmihäiriöitä ja neurologisia haittavaikutuksia (mukaan lukien kouristuskohhtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania) on raportoitu vaikea-asteisten hypokalsemiatapauksien seurauksena. Sairaalahoidoa 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-vitamiinilisä.

Zoledronic acid Mylan sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia injektiopulloa kohden, eli käytännössä se on 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 yhteisvaikutus-tutkimuksia 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.

Multipplel 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 pitäisi käyttää raskauden aikana. Hedelmällisessä iässä olevia naisia tulee neuvoa välttämään raskaaksi tulemistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö 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 liialliseen farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsotaan liittyvän valmisteen luuston kalsiumin aineenvaihdunnan estosta johtuvaan tiineen rotan hypokalsemiaan, joka on bisfosfonaattien luokkavaikutus, sekä dystokiaan että ennen aikaiseen 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 Mylan -hoidon aikaisessa autolla ajossa ja koneiden käytössä.

4.8. Haittavaikutukset

Yhteenveto 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:	Yliherkkyysoireet
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:	Kouristuskohtaukset, heikentynyt tuntoherkkyys ja tetania (hypokalsemian seurauksena)
<i>Silmät</i>	
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 kudος		
	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 harvinainen:	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:	Tubulointerstitiaalefriitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	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
Tutkimukset		
	Hyvin yleiset:	Hypofosfatemia
	Yleiset:	Veren kreatiniini- 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 poolatussa analyysissä tsoledronihappoon 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 hoitokaksot, 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 tsoledronihapotutkimuksissa, mukaan lukien 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 tsoledronihappoinfuusion jälkeen. Reaktiota voidaan myös kuvata ”flunssankaltaiseksi” tai ”annoksen jälkeiseksi” oireiksi.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinainen):
Epätyypilliset 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 tsoledronihappohoidon ja raportoitujen hypokalsemiatapausten sekä niiden seurauksena kehittyneiden rytmihäiriötapausten yhteydestä. Lisäksi on olemassa näyttöä hypokalsemian ja sen yhteydessä raportoitujen sekundaaristen neurologisten tapahtumien, kuten kouristuskohatausten, 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-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 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 molekyyalitasolla 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 metastoittaisen 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 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. Tehokkuustulokset on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 2: Tehokkuustulokset (hormonihoitoa saavat eturauhassyöpöpotilaat)

	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 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 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	

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luun sädehoito</u>	
	tsole-droni-happo 4 mg	Lumelääke	tsole-droni-happo 4 mg	Lumelääke	tsole-droni-happo 4 mg	Lumelääke
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)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Murtumat*</u>		<u>Luun sädehoito</u>	
	tsole-droni-happo 4 mg	Pamidronaatti 90 mg	tsole-droni-happo 4 mg	Pamidronaatti 90 mg	tsole-droni-happo 4 mg	Pamidronaatti 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 käytettävissä

SRE Luustoon liittyvät tapahtumat (skeletal related events)

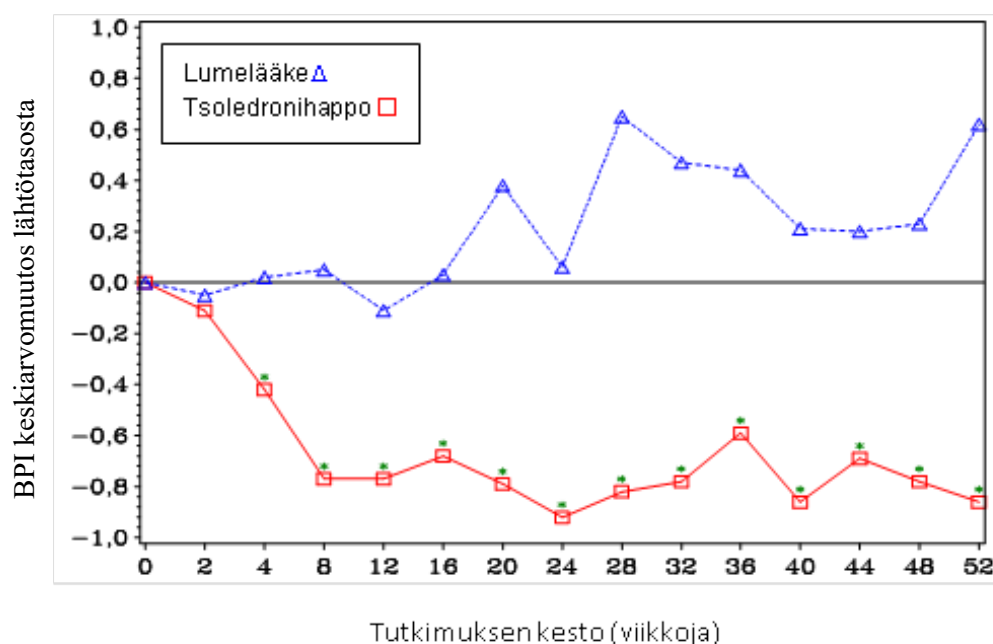
TIH Kasvaimen aiheuttama hyperkalsemia (tumour induced hypercalcaemia)

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-analysissä 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 kipulääkkeiden käyttö.

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



CZOL446EUS122/SWOG-tutkimus

Tämän havainnointitutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida leuan osteonekroosin (ONJ) kumulatiivista esiintyvyyttä kolmen vuoden kohdalla tsoledronihappoa saavilla syöpäpotilailla, joilla oli luumetastaaseja. Osteoklastien estohoitoa, muuta syöpähoitoa ja hammashoitoa annettiin klinisten 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 normalistui nopeammin päivänä 4 annoksella 8 mg tsoledronihappoa, ja päivänä 7 annoksilla 4 mg ja 8 mg tsoledronihappoa. Vasteprosentit olivat seuraavat:

Taulukko 5: Täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus eri päivinä 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 saaneilla vs. 12 %:lla ja 5 %:lla pamidronaattihoidon saaneilla, taudin tyypistä ja murtumien syystä riippumatta. Murtumien kokonaisilmaantuvuus oli verrattavissa tsoledronaatti-hoitoa ja pamidronaattihoidon saavilla potilailla: 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Murtumariskin tulkintaa vaikeuttaa se, että vaikeaa osteogenesis imperfectaa sairastavilla esiintyy yleisesti murtumia itse tautiprosessin vuoksi.

Tässä populaatiossa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin mitä on aiemmin havaittu pitkälle edenneitä, luuta affisioivia syöpätauteja sairastavilla aikuisilla (ks. kohta 4.8). Haittavaikutukset esitetään taulukossa 6 yleisyyden mukaan ryhmiteltyinä. Ryhmittelyssä käytetään seuraavaa vakiintunutta luokitusta: hyvin 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: Yleiset:	Oksentelu, pahoinvointi Vatsakipu
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleiset:	Raajojen kipu, nivelkipu, tuki- ja liikunta-elimistön kipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleiset: Yleiset:	Kuume, väsymys Akuutin vaiheen reaktiot, kipu
<i>Tutkimukset</i>	Hyvin yleiset: Yleiset:	Hypokalsemia Hypofosfatemia

¹Haittavaikutuksia joiden 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 pamidronaattihoidon suurempi akuutin vaiheen reaktioiden, hypokalsemian ja selittämättömän takykardian riski, mutta tämä eroavaisuus pieneni seuraavien infuusioiden jälkeen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset viitelääkevalmisteen, joka sisältää tsoledronihappoa, 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 pediatristen 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 % korkeimmasta arvosta 4 tunnin kuluttua ja alle 1 % 24 tunnin kuluttua, jonka jälkeen seuraa jakso, jolloin pitoisuus on erittäin pieni alle 0,1 % korkeimmasta arvosta ennen seuraavaa tsoledronihappoinfuusiota päivänä 28.

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se häviää nopeasti kahdessa vaiheessa verenkierrosta; puoliintumisajat ovat $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso, ja terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2\gamma}$ on 146 tuntia. Joka 28. päivä tapahtuneessa toistoannostelussa tsoledronihapon ei havaittu kumuloituvan 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 hyperkalsemian 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 merkinä valmisteeseen farmakologisesta luun resorptiota estävästä vaikutuksesta.

Munuaisvaikutuksia koskevat turvallisuusmarginaalit olivat kapeat pitkäaikaisissa toistuvaa parenteraalista annostusta käyttäen tehdyissä eläintutkimuksissa, mutta kumulatiivinen haittavaikutuseton 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

Natriumsitraatti
Natriumhydroksidi
Kloorivetyhappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Mahdollisten yhteensopimattomuuksien välttämiseksi Zoledronic acid Mylan infuusiokonsentraatti tulee laimentaa 0,9 % m/V natriumkloridi-infuusionesteeseen 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.

Polyolefiinipakkauksia (joissa natriumkloridi 0,9 % m/V injektioneestettä tai 5 % m/V glukoosi-infuusionestettä) käsittävissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteensopimattomuutta Zoledronic acid Mylan -valmisteen kanssa.

6.3. Kestoaika

2 vuotta.

Käyttöön valmistettu ja laimennettu liuos: Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 2°C-8°C:ssa ja 25°C:ssa sekoitettuna 100 ml:aan 0,9 % m/V natriumkloridi-injektioneestettä tai 5 % m/V glukoosiliuosta (minimikonsentraatio: 3 mg/100 ml; maksimikonsentraatio: 4 mg/100 ml).

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu infuusioneste 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 laimennusta ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jääkaappikylmän annoksen tulee sitten antaa tasoittua huoneenlämpötilaan ennen antoa.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun infuusionesteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

15 ml väritön tyyppi I lasinen injektiopullo, jossa on bromobutylikumitulppa ja alumiinisuljin, jossa on muovinen irrotettava komponentti.

Yksi injektiopullo sisältää 5 ml konsentraattia.

Pakkauksissa on 1, 4 tai 10 injektiopulloa tai monipakkauksessa on 4 injektiopulloa (4 kotelo, kussakin 1 injektiopullo).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen antoa, 5 ml infuusiokonsentraattia yhdestä injektiopullosta tai ruiskuun vedettävä tarvittava tilavuus infuusiokonsentraattia täytyy edelleen laimentaa 100 ml:lla kalsiumia sisältämätöntä infuusionestettä (0,9 % m/V natriumkloridi-infuusioneste tai 5 % m/V glukoosi-infuusioneste).

Lisätietoja Zoledronic acid Mylan -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.

Terveydenhuollon ammattilaisten tulee ottaa huomioon, että käyttämätöntä Zoledronic acid Mylan -valmistetta ei saa hävittää paikallisen viemäriverkoston kautta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/786/001-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.08.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.05.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estrada do Rio da Mó, n°8
8-A e 8-B, Fervença
Terrugem SNT, 2705-906
Portugali

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
RANSKA

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Puola

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italia

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Espanja

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa 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

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitamista koskevat vaatimukset tälle valmisteelle on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja sen jälkeisissä päivityksissä, jotka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

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**1 INJEKTIOPULLON KOTELO****4 INJEKTIOPULLON KOTELO****10 INJEKTIOPULLON KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio­pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa monohydraattina.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi: natriumsitraattia, natriumhydroksidia, kloorivetyhappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektio­pullo sisältäen 5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten

4 injektio­pulloa sisältäen 5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten

10 injektio­pulloa sisältäen 5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/786/001	1 injektiopullo
EU/1/12/786/002	4 injektiopulloa
EU/1/12/786/003	10 injektiopulloa

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:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT (ILMAN BLUE BOXIA)

4 INJEKTIOPULLOA SISÄLTÄVÄN MONIPAKKAUKSEN OSA: 1 INJEKTIOPULLON KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa monohydraattina.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi: natriumsitraattia, natriumhydroksidia, kloorivetyhappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektio pullo sisältäen 5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten. Monipakkauksen osa, ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/786/004

Monipakkaus: 4 injektiopulloa (4 pakkausta, kussakin 1)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT (BLUE BOX MUKAAN LUETTUNA)

ETIKETTI: LÄPINÄKYVÄÄN FOLIOON PAKATTU 4 INJEKTIOPULLON MONIPAKKAUS (4 PAKKAUSTA, KUSSAKIN 1 INJEKTIOPULLO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa monohydraattina.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi: natriumsitraattia, natriumhydroksidia, kloorivetyhappoa ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Monipakkaus: 4 injektiopulloa (4 pakkausta, kussakin 1). Yksi injektiopullo sisältää 5 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/786/004

Monipakkaus: 4 injektiopulloa (4 pakkausta, kussakin 1)

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Tsoledronihappo
Laskimoon laimentamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, 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 Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Zoledronic acid Mylan -valmistetta
3. Miten Zoledronic acid Mylan -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zoledronic acid Mylan -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zoledronic acid Mylan on ja mihin sitä käytetään

Zoledronic acid Mylan -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 Mylan -valmistetta

Noudata huolellisesti kaikkia lääkärin antamia ohjeita.

Ennen Zoledronic acid Mylan -hoidon aloittamista, lääkäri määrää verikokeita ja tarkastaa hoitovasteesi säännöllisin väliajoin.

Sinulle ei pidä antaa Zoledronic acid Mylan -valmistetta:

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Zoledronic acid Mylan -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 Mylan-hoidon aloittamista.
- Jos **hampaitasi hoidetaan** tai olet menossa hammasleikkaukseen, kerro hammaslääkärille, että käytät Zoledronic acid Mylan -valmistetta ja kerro lääkärille hammashoidostasi.

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

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

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

Tsoledronihapolla hoidetuilla 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 tsoledronihappoannosta. Sinulle annetaan riittävä määrä kalsium- ja D-vitamiinilisä.

65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat

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

Käyttö lapsille ja nuorille

Zoledronic acid Mylan -valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten käyttöön.

Muut lääkevalmisteet ja Zoledronic acid Mylan

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

- Aminoglykosideja (vaikeiden tulehdussairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä), kalsitoniinia (lääke, jota käytetään vaihdevuosisien osteoporoosin ja hyperkalsemian hoitoon), loop-diureetteja (lääkkeitä, joita käytetään korkean verenpaineen tai turvotuksen hoitoon) tai muita kalsiumpitoisuutta laskevia lääkkeitä, 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 tsoledronihappoa sisältäviä lääkkeitä, joita käytetään osteoporoosin ja muiden ei syöpään liittyvien luusairauksien hoitoon, tai muita bisfosfonaatteja, koska näiden yhteenlaskettu vaikutus Zoledronic acid Mylan -valmisteen kanssa on tuntematon.
- Anti-angiogeenisiä lääkkeitä (syöpälääkkeitä), koska tsoledronihapon samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu lisääntynyt riski leuan osteonekroosille (ONJ).

Raskaus ja imetys

Sinulle ei pitäisi antaa Zoledronic acid Mylan -valmistetta, jos olet raskaana. Kerro lääkärillesi, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Sinulle ei tule antaa Zoledronic acid Mylan -valmistetta, jos imetät.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Zoledronic acid Mylan sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia injektiopulloa kohden, eli käytännössä se on natriumiton.

3. Miten Zoledronic acid Mylan -valmistetta käytetään

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

Miten paljon Zoledronic acid Mylan -valmistetta annetaan

- Suositeltu kerta-annos on 4 mg.
- Jos sinulla on munuaisongelmia, lääkärisi antaa sinulle pienemmän annoksen Zoledronic acid Mylan -valmistetta riippuen munuaisongelmasi vakavuudesta.

Kuinka usein Zoledronic acid Mylan -valmistetta annetaan

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

Miten Zoledronic acid Mylan annetaan

- Zoledronic acid Mylan tulee antaa vähintään 15 minuuttia kestäväenä tiputuksena eri infuusioletkulla kerta-annosliuoksena laskimoon.

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

Jos saat enemmän Zoledronic acid Mylan -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.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

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

Melko harvinaiset (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 Mylan-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 harvinaiset (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 Zoledronic acid Mylan-hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

Tuntematon: esiintyvyyttä ei voida laskea saatavissa olevien tietojen perusteella

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

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

Hyvin yleiset (yli 1 käyttäjällä 10:sta):

- 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):

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

- Hengenahdistus, vinkunan tai yskän kanssa
- Nokkosrokko.

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

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 Mylan -valmisteen säilyttäminen

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja tietää, miten Zoledronic acid Mylan säilytetään oikein.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zoledronic acid Mylan sisältää

- vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi injektioipullo sisältää 4 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
- Muut aineet ovat: natriumsitraatti, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Zoledronic acid Mylan on kirkas ja väritön infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Infuusiokonsentraatti on pakattu kirkkaaseen ja värittömään lasiseen injektioipulloon, jossa on kumitulppa ja muovinen repäisysojus.

Yksi injektioipullo sisältää 5 ml konsentraattia.

Tsoledronihappo Mylan toimitetaan pakkauksissa, joissa on 1, 4 tai 10 injektioipulloa tai 4 pakkauksen monipakkauksissa joissa kussakin pakkauksessa 1 injektioipullo.

Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanti

Valmistaja

HIKMA FARMACÊUTICA S.A.
Estrada do Rio da Mó , nº 8, 8-A e 8-B
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906
Portugali

VIATRIS SANTE

1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Ranska

STERISCIENCE Sp. z o.o.

ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Puola

FALORNI S.r.l

Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italia

KYMOS S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel.: 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatrix Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Zoledronic acid Mylan -valmisteen valmistus ja anto

- Valmistaaksesi 4 mg tsoledronihappoa sisältävän infuusioliuoksen edelleen laimenna infuusiokonsentraatti (5 ml) 100 ml:lla infuusionestettä, joka ei sisällä kalsiumia tai muuta kahdenarvoista kationia. Jos Zoledronic acid Mylan -annosta täytyy pienentää, vedä ruiskuun ensin tarvittava tilavuus infuusiokonsentraattia 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 Mylan -infuusiokonsentraattia kalsiumia tai muuta kahdenarvoista kationia sisältäviin liuoksiin, kuten Ringerin laktaattiin.

Pienennettyjen Zoledronic acid Mylan -annosten valmistusohjeet:

Vedä ruiskuun tarvittava tilavuus infuusiokonsentraattia 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.
- Mikrobiologiselta kannalta laimennettu infuusioliuos tulee käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C-8°C:ssa. Jäähäapikylmän liuoksen tulee sitten antaa tasoittua huoneenlämpötilaan ennen antoa. Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 2°C-8°C:ssa ja 25°C:ssa sekoitettuna 100 ml:aan 0,9 % m/V natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % m/V glukoosiliuosta (minimikonsentraatio: 3 mg/100 ml; maksimikonsentraatio: 4 mg/100 ml).
- Tsoledronihappoa sisältävä liuos annetaan 15 minuutin kertainfuusiona laskimoon erillisen infuusioletkun kautta. Ennen ja jälkeen Zoledronic acid Mylan -valmisteen antamista potilaiden nesteytystila tulee selvittää riittävän nesteytyksen varmistamiseksi.
- Polyolefiinipakkauksia (joissa natriumkloridi 0,9 % m/V injektionestettä tai 5 % m/V glukoosi-infuusionestettä) käsittävissä tutkimuksissa ei ole todettu yhteensopimattomuutta Zoledronic acid Mylan -valmisteen kanssa.
- Koska Zoledronic acid Mylan -valmisteen yhteensopivuudesta muiden laskimoon annettavien aineiden kanssa ei ole tietoa, Zoledronic acid Mylan -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden/aineiden kanssa, ja se tulee aina antaa eri linjaa käyttäen.

Miten Zoledronic acid Mylan säilytetään

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Zoledronic acid Mylan -valmistetta pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Avaamaton injektiopullo ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Laimennetun liuoksen säilytysolosuhteet on kuvattu edellä kohdassa ”Zoledronic acid Mylan -valmisteen valmistus ja anto”.