

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos, pulloissa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin pullo, sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito

- postmenopausaalisilla naisilla
- aikuisilla miehillä

joilla on suurentunut murtumien riski, mukaan lukien potilaat, joilla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma.

Pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoito

- aikuisilla miehillä
- postmenopausaalisilla naisilla

joilla on suurentunut murtumien riski.

Pagetin luutaudin hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen tsoledronihapon antoa. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäillä tai diureettihoitoa saavilla potilailla.

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan tsoledronihappo -hoidon yhteydessä.

Osteoporoosi

Postmenopausaalisien osteoporoosin, miesten osteoporoosin ja pitkäaikaiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa suositusannos on yksi 5 mg tsoledronihappoa -infuusio laskimoon kerran vuodessa.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoja osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan tsoledronihappo -hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Jos potilaalla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma, on suositeltavaa antaa tsoledronihappo -infuusio vasta, kun lonkkamurtuman korjausleikkauksesta on kulunut vähintään kaksi viikkoa (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma, on suositeltavaa antaa hänelle 50 000–125 000 KY:n kyllästysannos D-vitamiinia suun kautta tai lihakseen ennen ensimmäistä tsoledronihappo -infuusiota.

Pagetin tauti

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 35 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

Tsoledronihapon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

Tsoledronihappo (5 mg 100 ml:ssa käyttövalmista infuusionestettä) annetaan kerta-annoksena ja tasaisella nopeudella laskimoon käyttäen infuusiolaitetta, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Tietoa tsoledronihappo -infuusiosta, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaistoiminta

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

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

Seuraavat varotoimenpiteet tulee ottaa huomioon munuaishaittojen riskin vähentämiseksi:

- Kreatiniinipuhdistuma lasketaan todellisen painon mukaan Cockcroft–Gaultin kaavalla ennen jokaista tsoledronihappo -annosta.
- Ohimenevä seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Seerumin kreatiniinipitoisuuden seuranta tulisi harkita korkean riskin potilailla.
- Tsoledronihappoa tulee käyttää varoen samanaikaisesti muiden munuaistoimintaan mahdollisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).
- Potilaiden, erityisesti vanhuspotilaiden ja niiden, jotka saavat diureetteja, tulee olla asianmukaisesti nesteytettyjä ennen tsoledronihappo -hoidon aloittamista.
- Tsoledronihappo kerta-annoksen ei tule ylittää 5 mg:a ja infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia (ks. kohta 4.2).

Hypokalsemia

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

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

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan tsoledronihappo -hoidon yhteydessä. Lisäksi erityisesti suositetaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan tsoledronihapon annon jälkeen (ks. kohta 4.2).

Potilaiden tulee olla tietoisia hypokalsemian oireista ja heitä tulee riittävästi kliinisesti seurata riskijakson aikana. Seerumin kalsiumpitoisuuden mittausta suositellaan Pagetin luutautia sairastavilla potilailla ennen tsoledronihappo -infuusion antamista.

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

Leuan osteonekroosi (ONJ)

Leuan osteonekroosia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu tsoledronihapolla. Moni raportoiduista tapauksista liittyi hampaiden käsittelyyn kuten hampaan poistoon. Ennen kuin bisfosfonaattihoito aloitetaan potilailla, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapiahoito, antiangiogeeninen hoito, kortikosteroidihoito, huono suuhygienia), hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla tulee harkita. Jos mahdollista, näiden potilaiden tulee

välttää hoidon aikana invasiivisia hammaskäsittelyjä. Bisfosfonaattihoidon aikana kehittyvä leuan osteonekroosi voi pahentua, jos potilaalle tehdään, hammaskirurginen toimenpide. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä. Hoitavan lääkärin kliinisen päätöksen tulee ohjata jokaisen potilaan hoidon suunnittelua. Tämän tulee perustua yksilölliseen hyötyjen ja riskien arvioon.

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 rasisitusmurtumia 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.

Yleistä

Muita tsoledronihappoa sisältäviä lääkkeitä käytetään syöpähoitoon. Zoledronic acid Teva Generics -hoitoa saavalle potilaalle ei saa samanaikaisesti antaa näitä lääkkeitä tai muita bisfosfonaatteja, sillä yhteiskäytön vaikutuksista ei ole tietoa.

Hoidon jälkeisten oireiden ilmaantuvuutta Zoledronic acid Teva Generics -valmisteen antoa seuraavien kolmen päivän aikana voidaan vähentää antamalla potilaalle parasetamoliala tai ibuprofeeniala pian Zoledronic acid Teva Generics -valmisteen annon jälkeen.

100 ml tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), joten se on periaatteessa ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Tsoledronihappoa ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille.

Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollista haitallista vaikutusta vanhempien ja F1 -sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tämä johti liioiteltuun farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsotaan liittyvän valmisteen aiheuttamaan, luuston kalsiumin vaihtuvuuden 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

Zoledronic acid Teva Generics -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, vaikkakaan tutkimuksia tsoledronihapon vaikutuksesta niihin ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka saivat haittavaikutuksia, oli 44,7 % ensimmäisen, 16,7 % toisen ja 10,2 % kolmannen infuusion jälkeen. Yksittäisten haittavaikutusten ilmaantuvuudet ensimmäisen tsoledronihappo -annoksen yhteydessä olivat: kuume (17,1 %), lihaskipu (7,8 %), flunssankaltaiset oireet (6,7 %), nivelkipu (4,8 %) ja päänsärky (5,1 %). Näiden haittojen ilmaantuvuus väheni tuntuvasti seuraavien vuosittaisten tsoledronihappo -annosten yhteydessä. Haitat ilmaantuivat useimmiten tsoledronihapon antoa seuraavien kolmen vuorokauden kuluessa. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita ja ne hävisivät kolmen vuorokauden kuluessa ilmaantumisestaan. Pienemmässä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia ehkäisevää estohoitoa, hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin (19,5 %:lla ensimmäisen infuusion, 10,4 %:lla toisen infuusion ja 10,7 %:lla kolmannen infuusion jälkeen).

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

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 1

Infektiot	<i>Melko harvinaiset</i>	Influenssa, nenänielun tulehdus
Veri ja imukudos	<i>Melko harvinaiset</i>	Anemia
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon**</i>	Yliherkkyysoireet, mm. harvinaisissa tapauksissa bronkokonstriktio, nokkosihottuma ja angioödeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Hypokalsemia* Anorexia, ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus
Hermosto	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Päänsärky, heitehuimaus Letargia, parestesia, uneliaisuus, vapina, pyörtyminen, makuhäiriö
Silmät	<i>Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset Tuntematon**</i>	Silmän verekkyy Sidekalvotulehdus, silmäkipu Uveiitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikalvotulehdus Skleriitti ja orbitaalinen tulehdus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinaiset</i>	Kiertohuimaus
Sydän	<i>Yleinen Melko harvinaiset</i>	Eteisvärinä Sydämentykytys
Verisuonisto	<i>Melko harvinaiset Tuntematon**</i>	Hypertensio, punastuminen Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Melko harvinaiset</i>	Yskä, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, refluksiesofagiitti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatulehdus [#]
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Melko harvinaiset</i>	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleiset</i>	Lihaskipu, nivelkipu, luukipu, selkäkipu, raajakipu

	<i>Melko harvinaiset</i>	Niskakipu, tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristukset, olkapääkipu, tuki- ja liikuntaelimistön rintakipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus, lihasheikkous
	<i>Harvinainen</i>	Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat† (bisfosfonaattien luokkavaikutus)
	<i>Tuntematon**</i>	Leuan osteonekroosi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinaiset</i>	Veren kreatiniiniarvojen kohoaminen, tiheä virtsaisuus (pollakisuria), proteinuria
	<i>Tuntematon**</i>	Munuaisten toiminnan heikkeneminen. Dialyysia vaativaa tai kuolemaan johtaneita munuaisten toimintahäiriöitä on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautia tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkkeiden tai diureettien samanaikainen käyttö, tai joilla on esiintynyt kuivumista infuusionannon jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleiset</i>	Kuume
	<i>Yleiset</i>	Flunssankaltaiset oireet, vilunväreet, väsymys, heikotus, kipu, huonovointisuus, infuusiokohdan reaktio
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ääreisosien turvotus, jano, akuutin vaiheen reaktio, ei-sydänperäinen rintakipu
	<i>Tuntematon**</i>	Kuivuminen liittyen annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin
Tutkimukset	<i>Yleiset</i>	C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen
	<i>Melko harvinaiset</i>	Alentunut kalsiumpitoisuus

Havaittu potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti glukokortikosteroideja.

* Yleinen vain Pagetin luutaudissa.

** Perustuu markkinoilletulon jälkeisiin raportteihin. Saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin.

† Havaittu markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Luokkavaikutukset:

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Hypokalsemia

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

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

Ohimenevä oireeton laboratoriolöydökseen perustuva kalsiumpitoisuuksien lasku alle viitearvon (< 2,1 mmol/l) ilmeni 2,3 %:lla tsoledronihapollahoidetuista potilaista eräässä laajassa kliinisessä tutkimuksessa verrattuna Pagetin luutauti -tutkimusten 21 %:in. Seuraavien infuusioiden yhteydessä hypokalsemian esiintyvyys oli paljon pienempi.

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

Paikallisreaktiot

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

Leuan osteonekroosi

Osteonekroositapauksia (ensisijaisesti leuan) on raportoitu melko harvoin. Nämä ovat olleet enimmäkseen bisfosfonaattihoitoa kuten tsoledronihappoa saavilla syöpäpotilailla. Monella näistä potilaista oli merkkejä paikallisesta infektiosta mukaan lukien osteomyeliitti. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammasleikkauksen jälkeen. Leuan osteonekroosille on useita hyvin dokumentoituja riskitekijöitä mukaan lukien syöpädiagnoosi, liitännäishoidot (esim. kemoterapia, antiangiogeeninen hoito, sädehoito, kortikosteroidit) ja sairauteen liittyvät muut tilat (esim. anemia, koagulopatiat, infektio, aiempi hammassairaus). Hammasleikkauksia on parantumisen mahdollisen viivästymisen takia syytä välttää (ks. kohta 4.4). Eräässä laajassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 7736 potilasta, todettiin leuan osteonekroosia yhdellä tsoledronihappo -hoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla. Molemmat potilaat paranivat.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinainen): Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Typpeä sisältäviin bisfosfonaatteihin kuuluva tsoledronihappo vaikuttaa ensisijaisesti luuhun. Se estää osteoklastien välittämää luun hajoamista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bisfosfonaattien selektiivinen luuvaikutus perustuu niiden voimakkaaseen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun.

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

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

Kliininen teho postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa (PFT)

5 mg annoksina kerran vuodessa kolmen perättäisen vuoden ajan annetun tsoledronihapon teho ja turvallisuus on osoitettu postmenopausaalisilla naisilla (7 736 naista, ikä 65-89 vuotta), joilla oli jokin seuraavista: reisiluun kaulan mineraalitiheyden (BMD) T-arvo (score) $\leq -1,5$ ja vähintään kaksi lievää tai yksi keskivaikea nikamamurtuma; tai reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-arvo $\leq -2,5$ eikä näyttöä aiemmista nikamamurtumista. 85 % potilaista ei ollut aiemmin saanut bisfosfonaatteja. Naisille, joilta arvioitiin myös nikamamurtumien esiintyvyys, ei annosteltu samanaikaisesti mitään muuta osteoporoosihoitoa. Muut osteoporoosihoidot sallittiin kuitenkin naisille, joilta arvioitiin vain lonkkamurtumien ja kaikkien kliinisten murtumien esiintyvyys. Muita samanaikaisia osteoporoosihoitoja olivat kalsitoniini, raloksifeeni, tamoksifeeni, hormonikorvaushoito ja tiboloni, mutta eivät muut bisfosfonaatit. Kaikki naiset saivat päivittäin 1 000-1 500 mg kalsiumlisän ja 400-1 200 KY D-vitamiinilisän.

Vaikutus morfometriisiin nikamamurtumiin

Tsoledronihappo vähensi merkitsevästi nikamamurtumien esiintyvyyttä kolmen vuoden hoitojakson aikana, ja vaikutus oli havaittavissa jo vuoden kuluttua (ks. Taulukko 2).

Taulukko 2 Yhteenveto tsoledronihaponvaikutuksesta nikamamurtumiin 12, 24 ja 36 kk kohdalla

Tulos	Tsoledronihappo (%)	Lumelääke (%)	Murtumien esiintyvyyden absoluuttinen väheneminen, % (luottamusväli)	Murtumien esiintyvyyden suhteellinen väheneminen, % (luottamusväli)
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-1 vuotta)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-2 vuotta)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-3 vuotta)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p < 0,0001				

Nikamamurtumien riski oli 60 % pienempi tsoledronihappo -hoitoa saaneiden, 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmään (p<0,0001).

Vaikutus lonkkamurtumiin

Tsoledronihapolla osoitettiin jatkuva teho kolmen vuoden ajan, mikä johti lonkkamurtumariskin pienenemiseen 41 %:lla (95 % luottamusväli 17-58 %). Lonkkamurtumaprosentti oli tsoledronihappo -hoitoa saaneilla potilailla 1,44 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 2,49 %. Riskin pieneneminen oli 51 % niillä potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin bisfosfonaatteja, ja 42 % niillä potilailla, jotka saivat käyttää samanaikaisesti muita osteoporoosihoitoja.

Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

Kaikki kliiniset murtumat vahvistettiin röntgenkuvauksilla ja/tai muun kliinisen näytön perusteella. Yhteenveto tuloksista on esitetty Taulukossa 3.

Taulukko 3 Hoitoverailu tärkeimpien kliinisiä murtumia kuvaavien muuttujien esiintyvyydestä 3 vuoden aikana

Tulos	Tsoledronihappo (N = 3 875) tapahtumat (%)	Lumelääke (N = 3 861) tapahtumat (%)	Murtumien absoluuttinen väheneminen, % (luottamusväli)	Murtumariskin suhteellinen väheneminen, % (luottamusväli)
Mikä tahansa kliininen murtuma (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliininen nikamamurtuma (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Muu kuin nikamamurtuma (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-arvo < 0,001; **p-arvo < 0,0001				
(1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta				
(2) Myös rintarangan ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat				

Vaikutus luun mineraalitiheyteen (BMD)

Tsoledronihappo lisäsi lannerangan, lonkan ja varttinäluun distaalisen osan mineraalitiheyttä merkitsevästi lumelääkettä paremmin kautta linjan (6, 12, 24 ja 36 kk kohdalla). Kolmen vuoden

aikana tsoledronihappo -hoito lisäsi lannerangan mineraalitiheyttä 6,9 %, lonkkaluuden mineraalitiheyttä 6,7 %, reisiluun kaulan mineraalitiheyttä 5,1 % ja varttinäluun distaalisen osan mineraalitiheyttä 3,2 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Luun histologia

152 postmenopausaalista ja tsoledronihappo -hoitoa (N = 82) tai lumelääkettä (N = 70) saaneelta osteoporoosipotilaalta otettiin luubiopsia suoliluun harjasta, kun kolmannelta lääkannoksesta oli kulunut vuosi. Histomorfometrinen analyysi paljasti, että luun aineenvaihdunta oli hidastunut 63 %. Tsoledronihappo -hoitoa saaneilla potilailla ei todettu lainkaan osteomalasiaa, luuydinfibroosia eikä hauraan luukudoksen ("woven bone") muodostusta. Tsoledronihappo -hoitoa saaneilta potilailta otettiin yhteensä 82 koepalaa, ja kaikissa paitsi yhdessä näkyi tetrasykliinimerkintä. Mikrotietokonetomografia (μCT) paljasti, että tsoledronihappo -hoitoa saaneiden potilaiden trabekulaarisen luun tilavuusosuus oli lisääntynyt ja sen rakenne oli säilynyt verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Luun aineenvaihdunnan merkkiaineet

Tutkimuksen aikana 517-1 246 potilaan alaryhmiltä määritettiin säännöllisesti luuspesifinen alkalinen fosfataasi (BSAP), seerumin tyypin 1 kollageenin N-terminaalinen propeptidi (P1NP) ja seerumin beeta-C-telopeptidit (b-CTX). Kerran vuodessa annettava 5 mg tsoledronihappo-annos oli pienentänyt BSAP-arvoa lähtöarvosta merkitsevästi 30 % 12 kk kohdalla, ja 36 kk kohdalla BSAP oli edelleen 28 % alle lähtöarvon. P1NP-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkitsevästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 52 % alle lähtöarvon. B-CTX-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkitsevästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 55 % alle lähtöarvon. Tutkimuksen aikana luun aineenvaihdunnan merkkiaineet olivat jokaisen vuoden lopussa menopaussia edeltäneissä arvoissa. Toistuva annostelu ei aiheuttanut lisäpudotusta aineenvaihdunnan merkkiaineisiin.

Vaikutus pituuteen

Kolme vuotta kestäneessä osteoporoositutkimuksessa potilaiden pituus (seistessä) tarkistettiin stadiometrillä kerran vuodessa, tsoledronihappo -ryhmän potilaiden pituus lyheni keskimäärin 2,5 mm vähemmän kuin lumeryhmän potilaiden (95 % luottamusväli: 1,6-3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Toimintarajoitusten esiintymisaika

Lumelääkkeeseen verrattuna tsoledronihappo vähensi merkitsevästi päiviä, jolloin potilailla esiintyi selkäkivusta johtuvia toiminnanrajoituksia (17,9 päivällä) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa selkäkivun takia (11,3 päivällä). Lumelääkkeeseen verrattuna tsoledronihappo vähensi merkitsevästi myös päiviä, jolloin potilailla esiintyi luunmurtumista johtuvia toiminnanrajoituksia (vähennettiin 2,9 vrk) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa luunmurtumien takia (vähennettiin 0,5 vrk) (kaikki $p < 0,01$).

Kliininen teho osteoporoosin hoidossa potilailla, joilla oli suurentunut murtumien riski äskettäisen lonkkamurtuman jälkeen (RFT)

Kliinisten murtumien (mm. nikamamurtumien, muiden kuin nikamamurtumien ja lonkkamurtumien) esiintyvyyttä arvioitiin 2 127:llä 50–95-vuotiaalla miehellä ja naisella (ikäkeskiarvo 74,5 v), joilla oli ollut hiljattain (edeltävien 90 vrk kuluessa) matalaenerginen lonkkamurtuma. Heitä seurattiin keskimäärin 2 vuoden ajan, jona aikana he saivat tutkimuslääkettä. Noin 42 %:lla potilaista reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score oli alle -2,5, ja noin 45 %:lla potilaista reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score oli yli -2,5. Tsoledronihappoa annettiin kerran vuodessa, kunnes vähintään 211:lle tutkimuspopulaatioon kuuluvalla henkilöllä oli varmistetusti kehittynyt kliininen murtuma. D-vitamiiniarvoja ei määritetty rutiinomaisesti, mutta valtaosalle potilaista annettiin kyllästysannos D-vitamiinia (50 000–125 000 KY suun kautta tai lihakseen) 2 viikkoa ennen infuusiota. Kaikille tutkimukseen osallistuneille annettiin päivittäin 1 000–1 500 mg:n kalsiumlisä ja 800–1 200 KY:n D-vitamiinilisä. 95 % potilaista saivat infuusionsa kahden tai useamman viikon kuluttua lonkkamurtuman korjausleikkauksesta. Mediaaniaika infuusion antoajankohdalle oli kuusi viikkoa lonkkamurtuman korjausleikkauksen jälkeen. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kliinisten murtumien esiintyvyys tutkimuksen aikana.

Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

Tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuus on esitetty Taulukossa 4.

Taulukko 4 Eri hoitojen vertailu tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuuden suhteen

Hoitotulos	Tsoledroni happo (N = 1 065) tapahtuma- prosentti (%)	Lumelääke (N = 1 062) tapahtuma- prosentti (%)	Murtumien määrän absoluuttinen pieneminen, % (luottamusväli)	Murtumien suhteellisen riskin pieneminen, % (luottamusväli)
Mikä tahansa kliininen murtuma (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliininen nikamamurtuma (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Muu kuin nikamamurtuma (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p < 0,05, **p < 0,01 (1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta (2) Kattoi myös rinta- ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat				

Tutkimusta ei ollut suunniteltu mittaamaan merkitseviä eroja lonkkamurtumien määrissä, mutta tutkimuksessa havaittiin, että uusien lonkkamurtumien määrässä oli laskusuuntausta.

Tsoledronihappo -ryhmän kokonaiskuolleisuus oli 10 % (101 potilasta) ja lumeryhmän taas 13 % (141 potilasta). Kokonaiskuolleisuuden riski siis pieneni 28 % (p = 0,01).

Lonkkamurtuman hidastuneen paranemisen esiintyvyys oli samaa luokkaa sekä tsoledronihappo -ryhmässä (34 [3,2 %]) että lumeryhmässä (29 [2,7 %]).

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

HORIZON-RFT-tutkimuksessa tsoledronihappo -hoito suurensi merkitsevästi lonkan ja reisiluun kaulan luun kokonaismineraalitiheyttä kaikkina ajankohtina verrattuna lumelääkkeeseen.

Tsoledronihappo -hoito johti luun mineraalitiheyden suurenemiseen 5,4 % koko lonkan alueella ja 4,3 % reisiluun kaulan alueella 24 kk:n aikana verrattuna lumelääkkeeseen.

Kliininen teho miehillä

HORIZON-RFT-tutkimukseen satunnaistettiin 508 miestä, ja 185 potilaan luun mineraalitiheys arvioitiin 24 kk:n kohdalla. 24 kk:n kohdalla todettiin, että koko lonkan luun mineraalitiheys oli suurentunut tsoledronihappo -ryhmässä merkitsevästi, 3,6 %, samaan tapaan kuin HORIZON-PFT-tutkimukseen osallistuneilla postmenopausaalisilla naisilla. Tutkimusta ei oltu suunniteltu osoittamaan kliinisten murtumien vähenemistä miehillä. Kliinisten murtumien esiintyvyys oli 7,5 % tsoledronihappo -ryhmään kuuluneilla miehillä ja 8,7 % lumelääkeryhmään kuuluneilla miehillä.

Toisessa miehillä tehdyssä tutkimuksessa (tutkimus CZOL446M2308) tsoledronihappo -infuusio kerran vuodessa osoittautui vähintään yhtä hyväksi kuin viikoittaiset alendronaattiannot, kun arviointiperusteena käytettiin lannerangan luun mineraalitiheyden prosentuaalista muutosta 24 kk:n kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen.

Kliininen teho pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvässä osteoporoosissa
Tsoledronihapon tehoa ja turvallisuutta pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa ja ennaltaehkäisyssä arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, ositetussa ja aktiivi-kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 833:lla 18-85 -vuotiaalla miehellä ja naisella (ikäkeskiarvo 56,4 v miehillä ja 53,5 v naisilla), joita hoidettiin suun kautta annostellulla > 7,5 mg:n päiväannoksella prednisonia (tai -ekvivalenttia). Potilaat ositettiin

glukokortikoidikäytön kestoon suhteutettuna ennen satunnaistamista (≤ 3 kuukautta versus > 3 kuukautta). Tutkimus kesti yhden vuoden. Potilaat saivat joko kertainfuusion tsoledronihappoa 5 mg tai suun kautta risedronaattia 5 mg päivässä vuoden ajan. Kaikille tutkimukseen osallistuneille annettiin päivittäin 1 000 mg:n kalsiumlisä ja 400-1 000 KY:n D-vitamiinilisä. Tutkimuksen teho osoitettiin, jos hoidon voitiin todistaa sekventiaalisesti nostavan lannerangan luuntiheyttä 12 kk kohdalla vähintään yhtä paljon (non-inferior) kuin risedronaattihoidon, ottaen huomioon prosenttimuutokset verrattuna lähtötilanteeseen alaryhmissä eli hoitoryhmässä ja ennaltaehkäisyryhmässä. Suurin osa potilaista sai koko vuoden kestäneen tutkimuksen ajan glukokortikoidihoitoa.

Vaikutus luuntiheyteen (BMD)

Luuntiheyden nousu oli huomattavasti suurempi tsoledronihappo -hoitoryhmässä lannerangassa ja reisiluunkaulassa 12 kk kohdalla verrattuna risedronaattiin (kaikki $p < 0,03$). Alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet glukokortikoidia pidempään kuin 3 kuukautta ennen satunnaistamista, tsoledronihappo lisäsi lannerangan luuntiheyttä 4,06 % ja risedronaatti; 2,71 % (ero keskimäärin: 1,36 %; $p < 0,001$). Alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet glukokortikoidia 3 kuukautta tai vähemmän ennen satunnaistamista, tsoledronihappo lisäsi lannerangan luuntiheyttä 2,6 % ja risedronaatti; 0,64 % (ero keskimäärin: 1,96 %; $p < 0,001$). Tutkimusta ei oltu suunniteltu osoittamaan kliinisten murtumien vähenemistä risedronaattiin verrattuna. Murtumien esiintyvyys oli tsoledronihappo -potilasryhmässä 8 ja risedronaatti-potilasryhmässä 7 ($p=0,8055$).

Kliininen teho Pagetin luutaudin hoidossa

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

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

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

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

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

Luun histologia määritettiin seitsemällä Pagetin luutautia sairastavalla potilaalla kuuden kuukauden hoidon jälkeen annoksella 5 mg tsoledronihappoa. Luubiopsioissa luut osoittautuivat normaaleiksi eikä niissä todettu luunmuodostuksen heikkenemistä eikä mineralisaatiohäiriöitä. Tulokset olivat yhteneväiset luun aineenvaihdunnan normalisoitumista kuvaavien biologisten merkkiaineiden kanssa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihappoa sisältävän referenssilääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Pagetin luutaudissa, osteoporoosissa postmenopausaalisilla naisilla joilla on suurentunut murtumien riski, osteoporoosissa miehillä joilla on suurentunut murtumien riski, sekä kliinisten murtumien estossa lonkkamurtuman jälkeen miehillä ja naisilla (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Alla on esitetty 64 potilaan annoksesta riippumattomat farmakokineettiset tulokset kun tsoledronihappoa 2, 4, 8 ja 16 mg:n oli annettu kerran ja toistuvasti 5- ja 15-minuutin infuusioina.

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se poistuu systeemisestä verenkierrosta nopeasti kahdessa vaiheessa; puoliintumisajat ovat $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso ja terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2\gamma}$ on 146 tuntia. Vaikuttavaa ainetta ei kertynyt plasmaan 28 päivän välein tapahtuvan toistuvan annon jälkeen. Ensimmäiset poistumisvaiheet (α ja β , $t_{1/2}$ -arvot edellä) edustavat oletettavasti aineen nopeaa sitoutumista luuhun ja erittymistä munuaisten kautta.

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Erityisryhmät (ks. kohta 4.2)

Munuaisten vajaatoiminta

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

vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min), sillä tässä potilasryhmässä on kohonnut munuaisten toimintahäiriön riski.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

Lisääntymistoksisuus

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

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

Natriumsitraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 ml eli se on lähes natriumiton ("natriumvapaa").

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia sisältäviin liuoksiin. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa tai antaa suoneen muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

Avattu pullo on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa ja 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Syklistä olefiinipolymeereistä (COP) valmistettu muovipullo, jossa on klooributyylä/butyylä valmistettu kumitulppa ja alumiinisuljin, jonka päällä on poisrepäistävissä oleva, violetinvärinen muovikansi.

Jokainen pullo sisältää 100 ml liuosta.

Zoledronic Acid Teva Generics -valmistetta on saatavana 1, 5 tai 10 pulloa sisältävinä pakkauksina. 5 ja 10 pulлон pakkaukset on saatavana ainoastaan monipakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen.

Jos liuos on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.4.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos, pussissa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin pussi sisältää tsoledronihappomonohydraattia 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito

- postmenopausaalisilla naisilla
- aikuisilla miehillä

joilla on suurentunut murtumien riski, mukaan lukien potilaat, joilla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma.

Pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoito

- aikuisilla miehillä
- postmenopausaalisilla naisilla

joilla on suurentunut murtumien riski.

Pagetin luutaudin hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen tsoledronihapon antoa. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäillä tai diureettihoitoa saavilla potilailla.

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan tsoledronihappo -hoidon yhteydessä.

Osteoporoosi

Postmenopausaalisien osteoporoosin, miesten osteoporoosin ja pitkäaikaiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa suositusannos on yksi 5 mg tsoledronihappoa -infuusio laskimoon kerran vuodessa.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoä osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan tsoledronihappo -hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Jos potilaalla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma, on suositeltavaa antaa tsoledronihappo -infuusio vasta, kun lonkkamurtuman korjausleikkauksesta on kulunut vähintään kaksi viikkoa (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma, on suositeltavaa antaa hänelle 50 000–125 000 KY:n kyllästysannos D-vitamiinia suun kautta tai lihakseen ennen ensimmäistä tsoledronihappo -infuusiota.

Pagetin tauti

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 35 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

Tsoledronihapon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

Tsoledronihappo (5 mg 100 ml:ssa käyttövalmista infuusionestettä) annetaan kerta-annoksena ja tasaisella nopeudella laskimoon käyttäen infuusiolaitetta, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Tietoa tsoledronihappo -infuusiosta, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaistoiminta

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

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

Seuraavat varotoimenpiteet tulee ottaa huomioon munuaishaittojen riskin vähentämiseksi:

- Kreatiniinipuhdistuma lasketaan todellisen painon mukaan Cockcroft–Gaultin kaavalla ennen jokaista tsoledronihappo -annosta.
- Ohimenevä seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Seerumin kreatiniinipitoisuuden seuranta tulisi harkita korkean riskin potilailla.
- Tsoledronihappoa tulee käyttää varoen samanaikaisesti muiden munuaistoimintaan mahdollisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).
- Potilaiden, erityisesti vanhuspotilaiden ja niiden, jotka saavat diureetteja, tulee olla asianmukaisesti nesteytettyjä ennen tsoledronihappo -hoidon aloittamista.
- Tsoledronihappo kerta-annoksen ei tule ylittää 5 mg:a ja infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia (ks. kohta 4.2).

Hypokalsemia

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

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

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan tsoledronihappo hoidon yhteydessä. Lisäksi erityisesti suositetaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan tsoledronihapon annon jälkeen (ks. kohta 4.2).

Potilaiden tulee olla tietoisia hypokalsemian oireista ja heitä tulee riittävästi kliinisesti seurata riskijakson aikana. Seerumin kalsiumpitoisuuden mittausta suositellaan Pagetin luutautia sairastavilla potilailla ennen tsoledronihappo -infuusion antamista.

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

Leuan osteonekroosi (ONJ)

Leuan osteonekroosia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu tsoledronihapolla. Moni raportoiduista tapauksista liittyi hampaiden käsittelyyn kuten hampaan poistoon. Ennen kuin bisfosfonaattihoito aloitetaan potilailla, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapiahoito, antiangiogeeninen hoito, kortikosteroidihoito, huono suuhygienia), hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla tulee harkita. Jos mahdollista, näiden potilaiden tulee välttää hoidon aikana invasiivisia hammaskäsittelyjä. Bisfosfonaattihoitoon aikana kehittyvä leuan

osteonekroosi voi pahentua, jos potilaalle tehdään, hammaskirurginen toimenpide. Ei ole tietoa, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeytys leuan osteonekroosiriskiä potilailla, jotka vaativat hammaskäsittelyä. Hoitavan lääkärin klinisen päätöksen tulee ohjata jokaisen potilaan hoidon suunnittelua. Tämän tulee perustua yksilölliseen hyötyjen ja riskien arvioon.

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 traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisitusmurtumia 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.

Yleistä

Muita tsoledronihappoa sisältäviä lääkkeitä käytetään syöpähoitoon. Zoledronic acid Teva Generics hoitoa saavalle potilaalle ei saa samanaikaisesti antaa näitä lääkkeitä tai muita bisfosfonaatteja, sillä yhteiskäytön vaikutuksista ei ole tietoa.

Hoidon jälkeisten oireiden ilmaantuvuutta Zoledronic acid Teva Generics -valmisteen antoa seuraavien kolmen päivän aikana voidaan vähentää antamalla potilaalle parasetamolia tai ibuprofeenia pian Zoledronic acid Teva Generics -valmisteen annon jälkeen.

100 ml tätä lääkevalmistetta sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), joten se on periaatteessa ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tsoledronihappo on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Ei ole olemassa tarkkoja tietoja tsoledronihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet tsoledronihapolla osoittavat

reproduktiivista toksisuutta mukaan lukien epämuodostumat (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Tsoledronihappoa ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille.

Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollista haitallista vaikutusta vanhempien ja F1 -sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tämä johti liioiteltuun farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsotaan liittyvän valmisteen aiheuttamaan, luuston kalsiumin vaihtuvuuden 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

Zoledronic acid Teva Generics -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, vaikkakaan tutkimuksia tsoledronihapon vaikutuksesta niihin ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka saivat haittavaikutuksia, oli 44,7 % ensimmäisen, 16,7 % toisen ja 10,2 % kolmannen infuusion jälkeen. Yksittäisten haittavaikutusten ilmaantuvuudet ensimmäisen tsoledronihappo -annoksen yhteydessä olivat: kuume (17,1 %), lihaskipu (7,8 %), flunssankaltaiset oireet (6,7 %), nivelkipu (4,8 %) ja päänsärky (5,1 %). Näiden haittojen ilmaantuvuus väheni tuntuvasti seuraavien vuosittaisten tsoledronihappo annosten yhteydessä. Haitat ilmaantuivat useimmiten tsoledronihapon antoa seuraavien kolmen vuorokauden kuluessa. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita ja ne hävisivät kolmen vuorokauden kuluessa ilmaantumisen jälkeen. Pienemmässä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia ehkäisevää estohoitoa, hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin (19,5 %:lla ensimmäisen infuusion, 10,4 %:lla toisen infuusion ja 10,7 %:lla kolmannen infuusion jälkeen).

sHORIZON-nimisessä pivotaalisessa murtumatutkimuksessa [Pivotal Fracture Trial; PFT] (ks. kohta 5.1) eteisvärinän kokonaisesiintyvyys oli tsoledronihappoa saaneilla potilailla 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavia eteisvärinähaittatapahtumia esiintyi useammin tsoledronihappo -potilailla (1,3 %) (51/3 862) kuin lumelääkepotilailla (0,6 %) (22/3 852). Eteisvärinän esiintyvyyden lisääntymisen taustalla olevaa mekanismia ei tunneta.

Osteoporoositutkimuksissa (PFT, HORIZON – Murtumien uusiutumistutkimus [Recurrent Fracture Trial; RFT]) eteisvärinän yhteenlaskettu kokonaisesiintyvyys oli samaa luokkaa tsoledronihappo -ryhmässä (2,6 %) ja lumelääkeryhmässä (2,1 %). Vakavien eteisvärinähaittatapahtumien yhteenlasketut esiintyvyydet olivat 1,3 % tsoledronihappo -ryhmässä ja 0,8 % lumelääkeryhmässä.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyydenluokituksen mukaisesti. Yleisyydenluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1

Infektiot	<i>Melko harvinaiset</i>	Influenssa, nenänielun tulehdus
Veri ja imukudos	<i>Melko harvinaiset</i>	Anemia
Immuunijärjestelmä	<i>Tuntematon**</i>	Yliherkkyysoireet, mm. harvinaisissa tapauksissa bronkokonstriktio, nokkosihottuma ja angioödeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Hypokalsemia* Anorexia, ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus
Hermosto	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Päänsärky, heitehuimaus Letargia, parestesia, uneliaisuus, vapina, pyörtäminen, makuhäiriö
Silmät	<i>Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset</i>	Silmän verokki Sidekalvotulehdus, silmäkipu Uveitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikalvotulehdus Skleriitti ja orbitaalinen tulehdus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinaiset</i>	Kiertohuimaus
Sydän	<i>Yleinen Melko harvinaiset</i>	Eteisvärinä Sydämentykytys
Verisuonisto	<i>Melko harvinaiset Tuntematon**</i>	Hypertensio, punastuminen Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	<i>Melko harvinaiset</i>	Yskä, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, refluksiesofagiitti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatulehdus [#]
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Melko harvinaiset</i>	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleiset Melko harvinaiset</i>	Lihaskipu, nivelkipu, luukipu, selkäkipu, raajakipu Niskakipu, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristukset, olkapääkipu, tuki- ja liikuntaelimestön rintakipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus, lihasheikkous

	<i>Harvinainen</i>	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat† (bisfosfonaattien luokkavaikutus)
	<i>Tuntematon**</i>	Leuan osteonekroosi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Melko harvinaiset</i>	Veren kreatiniiniarvojen kohoaminen, tiheä virtsaisuus (pollakisuria), proteinuria
	<i>Tuntematon**</i>	Munuaisten toiminnan heikkeneminen. Dialyysiä vaativaa tai kuolemaan johtaneita munuaisten toimintahäiriöitä on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat munuaistautia tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkkeiden tai diureettien samanaikainen käyttö, tai joilla on esiintynyt kuivumista infuusion annon jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleiset</i>	Kuume
	<i>Yleiset</i>	Flunssankaltaiset oireet, vilunväreet, väsymys, heikotus, kipu, huonovointisuus, infuusiokohdan reaktio
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ääreisosien turvotus, jano, akuutin vaiheen reaktio, ei-sydänperäinen rintakipu
	<i>Tuntematon**</i>	Kuivuminen liittyen annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin
Tutkimukset	<i>Yleiset</i>	C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen
	<i>Melko harvinaiset</i>	Alentunut kalsiumpitoisuus

Havaittu potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti glukokortikosteroideja.

* Yleinen vain Pagetin luutaudissa.

** Perustuu markkinoilletulon jälkeisiin raportteihin. Saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin.

† Havaittu markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Luokkavaikutukset:

Munuaisten vajaatoiminta

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

Kreatiniinipuhdistuman muutokset (arvot mitattiin kerran vuodessa ennen lääkkeenantoa) ja munuaisten toimintahäiriöiden ja vajaatoiminnan esiintyvyydet tsoledronihappo -ryhmässä ja lumeryhmässä olivat vertailukelpoisia kolmen vuoden tutkimusjakson ajan kliinisissä osteoporoositutkimuksissa. 1,8 %:lla tsoledronihappo -hoitoa saaneista potilaista ja 0,8 %:lla

lumelääkettä saaneista potilaista ilmeni 10 vuorokauden sisällä ohimenevää seerumin kreatiniiniarvojen nousua.

Hypokalsemia

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

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

Ohimenevä oireeton laboratoriolöydökseen perustuva kalsiumpitoisuuksien lasku alle viitearvon (< 2,1 mmol/l) ilmeni 2,3 %:lla tsoledronihapollahoidetuista potilaista eräässä laajassa kliinisessä tutkimuksessa verrattuna Pagetin luutauti -tutkimusten 21 %:in. Seuraavien infuusioiden yhteydessä hypokalsemian esiintyvyys oli paljon pienempi.

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

Paikallisreaktiot

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

Leuan osteonekroosi

Osteonekroositapauksia (ensisijaisesti leuan) on raportoitu melko harvoin. Nämä ovat olleet enimmäkseen bisfosfonaattihoitoa kuten tsoledronihappoa saavilla syöpäpotilailla. Monella näistä potilaista oli merkkejä paikallisesta infektiosta mukaan lukien osteomyeliitti. Pääosa näistä tapauksista raportoitiin syöpäpotilailla hampaan poiston tai muun hammasleikkauksen jälkeen. Leuan osteonekroosille on useita hyvin dokumentoituja riskitekijöitä mukaan lukien syöpädiagnoosi, liitännäishoidot (esim. kemoterapia, antiangiogeeninen hoito, sädehoito, kortikosteroidit) ja sairauteen liittyvät muut tilat (esim. anemia, koagulopatiat, infektio, aiempi hammassairaus). Hammasleikkauksia on parantumisen mahdollisen viivästymisen takia syytä välttää (ks. kohta 4.4). Eräässä laajassa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 7736 potilasta, todettiin leuan osteonekroosia yhdellä tsoledronihappo -hoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla. Molemmat potilaat paranivat.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinaisen): Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

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

Akuutista yliannostuksesta on rajallista kliinistä kokemusta. Suositeltua suuremman annoksen saaneita potilaita tulee tarkkailla huolellisesti. Yliannostuksen aiheuttama kliinisesti merkittävä

hypokalsemia voidaan hoitaa suun kautta annettavalla kalsiumilla ja/tai laskimon sisäisellä kalsiumglukonaatti-infuusiolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Typpeä sisältäviin bisfosfonaatteihin kuuluva tsoledronihappo vaikuttaa ensisijaisesti luuhun. Se estää osteoklastien välittämää luun hajoamista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bisfosfonaattien selektiivinen luuvaikutus perustuu niiden voimakkaaseen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun.

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

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

Kliininen teho postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa (PFT)

5 mg annoksina kerran vuodessa kolmen perättäisen vuoden ajan annetun tsoledronihapon teho ja turvallisuus on osoitettu postmenopausaalisilla naisilla (7 736 naista, ikä 65-89 vuotta), joilla oli jokin seuraavista: reisiluun kaulan mineraalitiheyden (BMD) T-arvo (score) $\leq -1,5$ ja vähintään kaksi lievää tai yksi keskivaikea nikamamurtuma; tai reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-arvo $\leq -2,5$ eikä näyttöä aiemmista nikamamurtumista. 85 % potilaista ei ollut aiemmin saanut bisfosfonaatteja. Naisille, joilta arvioitiin myös nikamamurtumien esiintyvyys, ei annosteltu samanaikaisesti mitään muuta osteoporoosihoitoa. Muut osteoporoosihoidot sallittiin kuitenkin naisille, joilta arvioitiin vain lonkkamurtumien ja kaikkien kliinisten murtumien esiintyvyys. Muita samanaikaisia osteoporoosihoitoja olivat kalsitoniini, raloksifeeni, tamoksifeeni, hormonikorvaushoito ja tiboloni, mutta eivät muut bisfosfonaatit. Kaikki naiset saivat päivittäin 1 000-1 500 mg kalsiumlisän ja 400-1 200 KY D-vitamiinilisän.

Vaikutus morfometriin nikamamurtumiin

Tsoledronihappo vähensi merkitsevästi nikamamurtumien esiintyvyyttä kolmen vuoden hoitojakson aikana, ja vaikutus oli havaittavissa jo vuoden kuluttua (ks. Taulukko 2).

Taulukko 2 Yhteenveto tsoledronihaponvaikutuksesta nikamamurtumiin 12, 24 ja 36 kk kohdalla

Tulos	Tsoledronihappo (%)	Lumelääke (%)	Murtumien esiintyvyyden absoluuttinen väheneminen, % (luottamusväli)	Murtumien esiintyvyyden suhteellinen väheneminen, % (luottamusväli)
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-1 vuotta)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-2 vuotta)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Vähintään yksi uusi nikamamurtuma (0-3 vuotta)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p < 0,0001				

Nikamamurtumien riski oli 60 % pienempi tsoledronihappoa -hoitoa saaneiden, 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmään (p<0,0001).

Vaikutus lonkkamurtumiin

Tsoledronihapolla osoitettiin jatkuva teho kolmen vuoden ajan, mikä johti lonkkamurtumariskin pienenemiseen 41 %:lla (95 % luottamusväli 17-58 %). Lonkkamurtumaprosentti oli tsoledronihappo -hoitoa saaneilla potilailla 1,44 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 2,49 %. Riskin pieneneminen oli 51 % niillä potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin bisfosfonaatteja, ja 42 % niillä potilailla, jotka saivat käyttää samanaikaisesti muita osteoporoosihoitoja.

Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

Kaikki kliiniset murtumat vahvistettiin röntgenkuvauksilla ja/tai muun kliinisen näytön perusteella. Yhteenveto tuloksista on esitetty Taulukossa 3.

Taulukko 3 Hoitoverailu tärkeimpien kliinisiä murtumia kuvaavien muuttujien esiintyvyydestä 3 vuoden aikana

Tulos	Tsoledronihappo (N = 3 875) tapahtumat (%)	Lumelääke (N = 3 861) tapahtumat (%)	Murtumien absoluuttinen väheneminen, % (luottamusväli)	Murtumariskin suhteellinen väheneminen, % (luottamusväli)
Mikä tahansa kliininen murtuma (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliininen nikamamurtuma (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Muu kuin nikamamurtuma (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-arvo < 0,001; **p-arvo < 0,0001				
(1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta				
(2) Myös rintarangan ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat				

Vaikutus luun mineraalitiheyteen (BMD)

Tsoledronihappo lisäsi lannerangan, lonkan ja varttinäluun distaalisen osan mineraalitiheyttä merkittävästi lumelääkettä paremmin kautta linjan (6, 12, 24 ja 36 kk kohdalla). Kolmen vuoden aikana tsoledronihappo -hoito lisäsi lannerangan mineraalitiheyttä 6,9 %, lonkkaluuden mineraalitiheyttä 6,7 %, reisiluun kaulan mineraalitiheyttä 5,1 % ja varttinäluun distaalisen osan mineraalitiheyttä 3,2 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Luun histologia

152 postmenopausaalista ja tsoledronihappo -hoitoa (N = 82) tai lumelääkettä (N = 70) saaneelta osteoporoosipotilaalta otettiin luubiopsia suoliluun harjasta, kun kolmannelta lääkennoksesta oli kulunut vuosi. Histomorfometrinen analyysi paljasti, että luun aineenvaihdunta oli hidastunut 63 %.

Tsoledronihappo -hoitoa saaneilla potilailla ei todettu lainkaan osteomalasiaa, luuydinfibroosia eikä hauraan luukudoksen ("woven bone") muodostusta. Tsoledronihappo -hoitoa saaneilta potilailta otettiin yhteensä 82 koepalaa, ja kaikissa paitsi yhdessä näkyi tetrasykliinimerkintä.

Mikrotietokonetomografia (μCT) paljasti, että tsoledronihappo -hoitoa saaneiden potilaiden trabekulaarisen luun tilavuusosuus oli lisääntynyt ja sen rakenne oli säilynyt verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.

Luun aineenvaihdunnan merkkiaineet

Tutkimuksen aikana 517-1 246 potilaan alaryhmiltä määritettiin säännöllisesti luuspesifinen alkalinen fosfataasi (BSAP), seerumin tyypin 1 kollageenin N-terminaalinen propeptidi (P1NP) ja seerumin beeta-C-telopeptidit (b-CTX). Kerran vuodessa annettava 5 mg tsoledronihappo annos oli pienentänyt BSAP-arvoa lähtöarvosta merkitsevästi 30 % 12 kk kohdalla, ja 36 kk kohdalla BSAP oli edelleen 28 % alle lähtöarvon. P1NP-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkitsevästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 52 % alle lähtöarvon. B-CTX-arvo oli pienentynyt lähtöarvosta merkitsevästi 61 % 12 kk kohdalla ja oli 36 kk kohdalla edelleen 55 % alle lähtöarvon. Tutkimuksen aikana luun aineenvaihdunnan merkkiaineet olivat jokaisen vuoden lopussa menopausia edeltäneissä arvoissa. Toistuva annostelu ei aiheuttanut lisäpudotusta aineenvaihdunnan merkkiaineisiin.

Vaikutus pituuteen

Kolme vuotta kestäneessä osteoporoositutkimuksessa potilaiden pituus (seistessä) tarkistettiin stadiometrillä kerran vuodessa, tsoledronihappo -ryhmän potilaiden pituus lyheni keskimäärin 2,5 mm vähemmän kuin lumeryhmän potilaiden (95 % luottamusväli: 1,6-3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Toimintarajoitusten esiintymisaika

Lumelääkkeeseen verrattuna tsoledronihappo vähensi merkitsevästi päiviä, jolloin potilailla esiintyi selkäkivusta johtuvia toiminnanrajoituksia (17,9 päivällä) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa selkäkivun takia (11,3 päivällä). Lumelääkkeeseen verrattuna tsoledronihappo vähensi merkitsevästi myös päiviä, jolloin potilailla esiintyi luunmurtumista johtuvia toiminnanrajoituksia (vähennettiin 2,9 vrk) tai jolloin potilaiden oli pysyttävä vuodelevossa luunmurtumien takia (vähennettiin 0,5 vrk) (kaikki $p < 0,01$).

Kliininen teho osteoporoosin hoidossa potilailla, joilla oli suurentunut murtumien riski äskettäisen lonkkamurtuman jälkeen (RFT)

Kliinisten murtumien (mm. nikamamurtumien, muiden kuin nikamamurtumien ja lonkkamurtumien) esiintyvyyttä arvioitiin 2 127:llä 50–95-vuotiaalla miehellä ja naisella (ikäkeskiarvo 74,5 v), joilla oli ollut hiljattain (edeltävien 90 vrk kuluessa) matalaenerginen lonkkamurtuma. Heitä seurattiin keskimäärin 2 vuoden ajan, jona aikana he saivat tutkimuslääkettä. Noin 42 %:lla potilaista reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score oli alle -2,5, ja noin 45 %:lla potilaista reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score oli yli -2,5. Tsoledronihappoa annettiin kerran vuodessa, kunnes vähintään 211:lle tutkimuspopulaatioon kuuluvalla henkilöllä oli varmistetusti kehittynyt kliininen murtuma. D-vitamiiniarvoja ei määritetty rutiinomaisesti, mutta valtaosalle potilaista annettiin kyllästysannos D-vitamiinia (50 000–125 000 KY suun kautta tai lihakseen) 2 viikkoa ennen infuusiota. Kaikille tutkimukseen osallistuneille annettiin päivittäin 1 000–1 500 mg:n kalsiumlisä ja 800–1 200 KY:n D-vitamiinilisä. 95 % potilaista saivat infuusionsa kahden tai useamman viikon kuluttua lonkkamurtuman korjausleikkauksesta. Mediaaniaika infuusion antoajankohdalle oli kuusi viikkoa lonkkamurtuman korjausleikkauksen jälkeen. Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli kliinisten murtumien esiintyvyys tutkimuksen aikana.

Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

Tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuus on esitetty Taulukossa 4.

Taulukko 4 Eri hoitojen vertailu tärkeimpien kliinisten murtumamuuttujien ilmaantuvuuden suhteen

Hoitotulos	Tsoledronihappo (N = 1 065) tapahtuma- prosentti (%)	Lumelääke (N = 1 062) tapahtuma- prosentti (%)	Murtumien määrän absoluuttinen pieneminen, % (luottamusväli)	Murtumien suhteellisen riskin pieneminen, % (luottamusväli)
Mikä tahansa kliininen murtuma (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliininen nikamamurtuma (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Muu kuin nikamamurtuma (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p < 0,05, **p < 0,01 (1) Sormi-, varvas- ja kasvomurtumia lukuun ottamatta (2) Kattoi myös rinta- ja lannerangan kliiniset nikamamurtumat				

Tutkimusta ei ollut suunniteltu mittaamaan merkitseviä eroja lonkkamurtumien määrissä, mutta tutkimuksessa havaittiin, että uusien lonkkamurtumien määrässä oli laskusuuntausta.

Tsoledronihappo -ryhmän kokonaiskuolleisuus oli 10 % (101 potilasta) ja lumeryhmän taas 13 % (141 potilasta). Kokonaiskuolleisuuden riski siis pieneni 28 % (p = 0,01).

Lonkkamurtuman hidastuneen paranemisen esiintyvyys oli samaa luokkaa sekä tsoledronihappo -ryhmässä (34 [3,2 %]) että lumeryhmässä (29 [2,7 %]).

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

HORIZON-RFT-tutkimuksessa tsoledronihappo -hoito suurensi merkitsevästi lonkan ja reisiluun kaulan luun kokonaismineraalitiheyttä kaikkina ajankohtina verrattuna lumelääkkeeseen. Tsoledronihappo -hoito johti luun mineraalitiheyden suurenemiseen 5,4 % koko lonkan alueella ja 4,3 % reisiluun kaulan alueella 24 kk:n aikana verrattuna lumelääkkeeseen.

Kliininen teho miehillä

HORIZON-RFT-tutkimukseen satunnaistettiin 508 miestä, ja 185 potilaan luun mineraalitiheys arvioitiin 24 kk:n kohdalla. 24 kk:n kohdalla todettiin, että koko lonkan luun mineraalitiheys oli suurentunut tsoledronihappo -ryhmässä merkitsevästi, 3,6 %, samaan tapaan kuin HORIZON-PFT-tutkimukseen osallistuneilla postmenopausaalisilla naisilla. Tutkimusta ei oltu suunniteltu osoittamaan kliinisten murtumien vähenemistä miehillä. Kliinisten murtumien esiintyvyys oli 7,5 % tsoledronihappo ryhmään kuuluneilla miehillä ja 8,7 % lumelääkeryhmään kuuluneilla miehillä.

Toisessa miehillä tehdyssä tutkimuksessa (tutkimus CZOL446M2308) tsoledronihappo -infuusio kerran vuodessa osoittautui vähintään yhtä hyväksi kuin viikoittaiset alendronaattiannokset, kun arviointiperusteena käytettiin lannerangan luun mineraalitiheyden prosentuaalista muutosta 24 kk:n kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen.

Kliininen teho pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvässä osteoporoosissa

Tsoledronihapon tehoa ja turvallisuutta pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa ja ennaltaehkäisyssä arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, ositetussa ja aktiivi-kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 833:lla 18-85 -vuotiaalla miehellä ja naisella (ikäkeskiarvo 56,4 v miehillä ja 53,5 v naisilla), joita hoidettiin suun kautta annostellulla > 7,5 mg:n päiväannoksella prednisonia (tai -ekvivalenttia). Potilaat ositettiin glukokortikoidikäytön kestoon suhteutettuna ennen satunnaistamista (≤ 3 kuukautta versus > 3 kuukautta). Tutkimus kesti yhden vuoden. Potilaat saivat joko kertainfuusion tsoledronihappoa 5 mg tai suun kautta risedronaattia 5 mg päivässä vuoden ajan. Kaikille tutkimukseen osallistuneille

annettiin päivittäin 1 000 mg:n kalsiumlisä ja 400-1 000 KY:n D-vitamiinilisä. Tutkimuksen teho osoitettiin, jos hoidon voitiin todistaa sekventiaalisesti nostavan lannerangan luuntiheyttä 12 kk kohdalla vähintään yhtä paljon (non-inferior) kuin risedronaattihoidon, ottaen huomioon prosenttimuutokset verrattuna lähtötilanteeseen alaryhmissä eli hoitoryhmässä ja ennaltaehkäisyryhmässä. Suurin osa potilaista sai koko vuoden kestäneen tutkimuksen ajan glukokortikoidihoitoa.

Vaikutus luuntiheyteen (BMD)

Luuntiheyden nousu oli huomattavasti suurempi tsoledronihappo -hoitoryhmässä lannerangassa ja reisiluunkaulassa 12 kk kohdalla verrattuna risedronaattiin (kaikki $p < 0,03$). Alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet glukokortikoidia pidempään kuin 3 kuukautta ennen satunnaistamista, tsoledronihappo lisäsi lannerangan luuntiheyttä 4,06 % ja risedronaatti; 2,71 % (ero keskimäärin: 1,36 %; $p < 0,001$). Alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet glukokortikoidia 3 kuukautta tai vähemmän ennen satunnaistamista, tsoledronihappo lisäsi lannerangan luuntiheyttä 2,6 % ja risedronaatti; 0,64 % (ero keskimäärin: 1,96 %; $p < 0,001$). Tutkimusta ei oltu suunniteltu osoittamaan kliinisten murtumien vähenemistä risedronaattiin verrattuna. Murtumien esiintyvyys oli tsoledronihappo -potilasryhmässä 8 ja risedronaatti-potilasryhmässä 7 ($p=0,8055$).

Kliininen teho Pagetin luutaudin hoidossa

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

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

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

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

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

Luun histologia määritettiin seitsemällä Pagetin luutautia sairastavalla potilaalla kuuden kuukauden hoidon jälkeen annoksella 5 mg tsoledronihappoa. Luubiopsioissa luut osoittautuivat normaaleiksi eikä niissä todettu luunmuodostuksen heikkenemistä eikä mineralisaatiohäiriöitä. Tulokset olivat yhteneväiset luun aineenvaihdunnan normalisoitumista kuvaavien biologisten merkkiaineiden kanssa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihappoa sisältävän referenssi lääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Pagetin luutaudissa, osteoporoosissa postmenopausaalisilla naisilla joilla on suurentunut

murtumien riski, osteoporoosissa miehillä joilla on suurentunut murtumien riski, sekä kliinisten murtumien estossa lonkkamurtuman jälkeen miehillä ja naisilla (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Alla on esitetty 64 potilaan annoksesta riippumattomat farmakokineettiset tulokset kun tsoledronihappoa 2, 4, 8 ja 16 mg:n oli annettu kerran ja toistuvasti 5- ja 15-minuutin infuusioina.

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se poistuu systeemisestä verenkierrosta nopeasti kahdessa vaiheessa; puoliintumisaajat ovat $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso ja terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2\gamma}$ on 146 tuntia. Vaikuttavaa ainetta ei kertynyt plasmaan 28 päivän välein tapahtuvan toistuvan annon jälkeen. Ensimmäiset poistumisvaiheet (α ja β , $t_{1/2}$ -arvot edellä) edustavat oletettavasti aineen nopeaa sitoutumista luuhun ja erittymistä munuaisten kautta.

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Eritysryhmät (ks. kohta 4.2)

Munuaisten vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

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

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

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

Lisääntymistoksisuus

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

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Natriumsitraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 ml- eli se on lähes natriumiton ("natriumvapaa").

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa kalsiumia sisältäviin liuoksiin. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa tai antaa suoneen muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

Avattu pullo on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa ja 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Useasta kerroksesta muodostuva polyolefiini-/styreeni-etyleenibutyleeni (SEB) -pussi, jossa on polypropyleenistä valmistettu SFC infuusioportti kumisen tulpan ja aukinapsautettavan kannen kera. Jokainen pussi sisältää 100 ml liuosta.

Zoledronic Acid Teva Generics -valmistetta on saatavana monimonikopakkauksina, jotka sisältävät 5 tai 10 pussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen.

Jos liuos on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Infuusio täytyy valmistaa aseptisin menetelmin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.4.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKE-
VALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82.,
Gödöllő 2100
Unkari

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan myöntämisen ajankohtana tästä lääkevalmisteesta ei tarvitse toimittaa määräaikaisia turvallisuuskatsauksia. Myyntiluvan haltijan on kuitenkin toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset tästä lääkevalmisteesta, jos valmiste sisältyy unionin viitepäivien luetteloon (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka 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).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että koulutusohjelma päivitetään hyväksytyjen indikaatioiden: osteoporoosin hoito postmenopausaalisilla naisilla ja miehillä, joilla on suurentunut murtumien riski, mukaan lukien potilaat, joilla on hiljattain ollut matalaenerginen lonkkamurtuma; ja pitkäaikaiseen

systemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoito miehillä ja postmenopausaalisilla naisilla, joilla on suurentunut murtumien riski, osalta. Koulutuspakettiin tulee kuulua:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaan tietopaketti

Lääkärin koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat kohdat:

- Valmisteyhteenvedo
- Muistutuskortti, joka sisältää seuraavat keskeiset asiat:
 - o Seerumin kreatiniinipitoisuus on laskettava todellisen painon mukaan Cockcroft–Gaultin kaavalla ennen jokaista Zoledronic acid Teva Genericsn antoa
 - o Zoledronic acid Teva Generics on vasta-aiheinen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 35 ml/min
 - o Zoledronic acid Teva Generics on vasta-aiheinen raskaana oleville ja imettäville naisille mahdollisen teratogeenisyytensä vuoksi
 - o Potilaan riittävä nesteytys on varmistettava etenkin, jos potilas on iäkäs tai saa diureettihoitoa
 - o Zoledronic acid Teva Generics tulee antaa yli 15 minuuttia kestävässä hitaana infuusiona
 - o Zoledronic acid Teva Generics annetaan kerran vuodessa
 - o Tsoledronihappo-hoidon yhteydessä suositellaan riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia
 - o Ohjaus fyysiseen liikkumiseen, tupakoimattomuuteen ja terveelliseen ruokavalioon noudattamiseen.
- Potilaan tietopaketti

Potilaan tietopaketin tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Pakkausseloste
- Tieto, että Zoledronic acid Teva Generics on vasta-aiheinen vakavaa munuaistautia sairastaville potilaille
- Tieto, että Zoledronic acid Teva Generics on vasta-aiheinen raskaana oleville ja imettäville naisille
- Tieto riittävän kalsium- ja D-vitamiinilisän, sopivan fyysisen liikkumisen, tupakoimattomuuden ja terveellisen ruokavalion noudattamisesta
- Keskeiset merkit ja oireet vakavista haittatapahtumista
- Ohjeet, milloin potilaan tulee hakeutua terveydenhoitohenkilöstön hoitoon

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO (jossa ei ole sinisellä kehystettyä aluetta)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos, pulloissa
Tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pullo sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 5 mg tsoledronihappoa.
Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
Yksi 100 ml pullo
Osa monipakkausta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP
Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS MONIPAKKAUKSELLE (jossa on sinisellä kehystetty alue)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos, pulloissa
Tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pullo sisältää toledronihappomonohydraattia vastaten 5 mg tsoledronihappoa.
Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

monipakkaus: 5 pulloa x 100 ml

monipakkaus: 10 pullo x 100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO (jossa on sinisellä kehystetty alue)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos, pulloissa
Tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pullo sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 5 mg tsoledronihappoa.
Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
yksi 100 ml pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP
Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos
Tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 pullo sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 5 mg tsoledronihappoa). Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP
Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PUSSI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos, pussissa
Tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pussi sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 5 mg tsoledronihappoa.
Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP
Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPUSSI (jossa ei ole sinisellä kehystetty alue)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos, pulloissa
Tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pussi sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 5 mg tsoledronihappoa.
Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Yksi 100 ml pussi. Osa monipakkausta .

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO (jossa on sinisellä kehystetty alue)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos, pussissa
Tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pussi sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 5 mg tsoledronihappoa.
Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Monipakkaus: 5 pussia x 100 ml

Monipakkaus: 10 pussia x 100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2°C - 8°C.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos, pulloissa 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 Teva Generics on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Genericsia
3. Miten Zoledronic acid Teva Generics annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zoledronic acid Teva Genericsin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zoledronic acid Teva Generics on ja mihin sitä käytetään

Zoledronic acid Teva Generics sisältää vaikuttavana aineena tsoledronihappoa. Se kuuluu bisfosfonaattien lääkeryhmään ja sitä käytetään vaihdevuodet ohittaneiden naisten ja aikuisten miesten osteoporoosin hoitoon, tai steroidihoitoihin liittyvään osteoporoosin hoitoon sekä Pagetin luutaudin hoitoon aikuisilla.

Osteoporoosi

Osteoporoosi on sairaus, jossa luut haurastuvat ja heikkenevät. Sitä esiintyy yleisesti naisilla vaihdevuosien jälkeen, mutta sitä voi esiintyä myös miehillä. Vaihdevuosien aikana naisen munasarjat lakkaavat tuottamasta naishormonia, estrogeenia, joka ylläpitää luiden kuntoa. Vaihdevuosien jälkeen luumassa pienenee, ja luut heikkenevät ja murtuvat helpommin kuin ennen. Osteoporoosia voi myös esiintyä miehillä ja naisilla pitkäaikaisen steroidien käytön johdosta, joka voi vaikuttaa luun lujuuteen. Monilla potilailla ei ole lainkaan osteoporoosin oireita, mutta heillä on silti tavallista suurempi riski saada murtumia, sillä osteoporoosi on ehtinyt heikentää luita. Veren sukupuolihormonien (lähinnä androgeenistä muodostuvan estrogeenin) määrän väheneminen saa myös miesten luumassan pienenemään, joskin hitaammin. Zoledronic acid Teva Generics vahvistaa sekä miesten että naisten luuta ja ehkäisee näin murtumia. Zoledronic acid Teva Genericsia käytetään myös potilailla, jotka ovat murtaneet lonkkansa hiljattain vähäisen vamman kuten kaatumisen seurauksena ja ovat siksi alttiimpia uusille luunmurtumille.

Pagetin luutauti

Normaalisti vanha luu hajoaa ja korvautuu uudella luumateriaalilla. Tästä prosessista käytetään nimitystä uudelleenmuodostus. Pagetin luutaudissa luun uudelleenmuodostus on liian nopeaa ja uutta luuta muodostuu hallitsemattomasti. Tämä tekee luusta normaalia heikompaa. Ellei tautia hoideta, luut saattavat muuttua epämuodostuneeksi ja kipeytyä ja ne saattavat murtua. Zoledronic acid Teva Genericsin vaikutuksesta luun uudelleenmuodostus palautuu normaaliksi, joka turvaa normaalin luun muodostumisen. Tästä syystä luu vahvistuu.

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

Noudata tarkoin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan ohjeita ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Genericsia.

Sinulle ei saa antaa Zoledronic acid Teva Genericsia

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Genericsia:

- jos käytät muita bisfosfonaattia sisältäviä lääkkeitä, sillä yhteiskäytöstä Zoledronic acid Teva Generics -lääkkeen kanssa ei ole tietoa. Tämä koskee esim. Zometa- ja Aclasta-lääkkeitä, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta kuin Zoledronic acid Teva Generics ja joita käytetään saman sairauden tai osteoporoosin tai muun ei syövästä johtuvan luusairauden hoitoon.
- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelma.
- jos et pysty ottamaan päivittäin kalsiumlisää.
- jos kaulassasi sijaitsevat lisäkilpirauhaset on poistettu kokonaan tai osittain leikkauksella.
- jos osia suolistostasi on poistettu.

Ennen kuin saat Zoledronic acid Teva Generics-hoitoa, kerro lääkärillesi, jos sinulla on (tai on ollut) kipua, turvotusta tai tunnottomuutta ikenissä, leuassa tai molemmissa, tai jos leukasi tuntuu raskaalta, tai jos hampaasi on irronnut. Kerro hammaslääkärillesi, että saat Zoledronic acid Teva Generics-hoitoa ennen hammashoitoa tai hammasleikkausta.

Seurantakokeet

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

Lapset ja nuoret

Zoledronic acid Teva Genericsia ei suositella alle 18-vuotiaille. Zoledronic acid Teva Genericsin käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Zoledronic acid Teva Generics

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärin on erityisen tärkeä tietää kaikista käyttämistäsi lääkkeistä, erityisesti jos käytät lääkkeitä, joiden tiedetään olevan haitallisia munuaisillesi (esim. aminoglykosideja) tai nesteenoistolääkkeitä kuten diureetteja, jotka voivat aiheuttaa kuivumista.

Raskaus ja imetys

Sinulle ei saa antaa Zoledronic acid Teva Genericsia, jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zoledronic acid Teva Genericsilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Älä aja autoa tai käytä koneita ennen kuin olosi paranee, jos tunnet huimausta Zoledronic acid Teva Generics-hoidon aikana.

Zoledronic acid Teva Generics sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 100 ml:ssa, joten se on periaatteessa ”natriumiton”.

3. Miten Zoledronic acid Teva Genericsia annetaan

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

Osteoporoosi

Tavallinen annos on 5 mg, jonka lääkäri tai hoitaja antaa sinulle yhtenä infuusiona kerran vuodessa laskimoon. Infuusion kesto on vähintään 15 minuuttia.

Jos sinulla on hiljattain ollut lonkkamurtuma, suositus on, että Zoledronic acid Teva Generics annetaan kahden tai useamman viikon kuluttua lonkkasi korjausleikkauksesta.

On tärkeää, että käytät kalsium- ja D-vitamiinilisää (esim. tabletteja) lääkärisi ohjeiden mukaisesti.

Osteoporoosin hoidossa Zoledronic acid Teva Genericsin vaikutus kestää vuoden ajan. Lääkärisi kertoo sinulle milloin tulet saamaan seuraavan annoksen.

Pagetin luutauti

Tavallinen annos on 5 mg, jonka lääkärisi tai hoitaja antaa sinulle kerralla aloitusannoksena suoneen. Infuusio kestää vähintään 15 minuuttia. Zoledronic acid Teva Genericsin vaikutus saattaa kestää yli vuoden ajan, ja lääkärisi kertoo sinulle, tuleeko hoito uusia.

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

Zoledronic acid Teva Generics ruuan ja juoman kanssa

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

Jos Zoledronic acid Teva Generics-annos jää saamatta

Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin tai sairaalaan uuden ajan varaamiseksi.

Ennen Zoledronic acid Teva Generics-hoidon lopettamista

Jos harkitset Zoledronic acid Teva Generics-hoidon lopettamista, keskustele asiasta lääkärisi kanssa seuraavan vastaanottokäynnin yhteydessä. Lääkärisi neuvoa sinua ja päättää, miten pitkään Zoledronic acid Teva Generics-hoitoa tulee jatkaa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

Potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic acid Teva Genericsia vaihdevuosisien jälkeisen osteoporoosin hoitoon, on todettu sydämen rytmihäiriöitä (eteisvärinää). Ei tiedetä, aiheuttaako Zoledronic acid Teva Generics kyseisiä rytmihäiriöitä. Ilmoita kuitenkin lääkärille, jos sinulla on tällaisia oireita Zoledronic acid Teva Genericsin annon jälkeen.

Infuusiokohdan turvotusta ja/tai kipua voi esiintyä.

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

Ihoreaktiot kuten punoitus.

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

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Suun, hampaiden ja leuan kipu, suunsisäinen turvotus tai limakalvohaavaumat, leuan tunnottomuus tai painon tunne leuassa tai hampaan löystyminen. Nämä voivat olla leuan luuvaurion (osteonekroosin) merkkejä. Ota heti yhteys hammaslääkəriin, jos huomaat tällaisia oireita.

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

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

Zoledronic acid Teva Generics voi aiheuttaa myös muita haittavaikutuksia

Hyvin yleinen haittavaikutus (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

Kuume.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

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

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

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

Flunssa, ylähengitysteiden infektiot, punasolujen väheneminen, ruokahalun menetys, unettomuus, uneliaisuus johon saattaa liittyä vireystason ja tietoisuuden aleneminen, kihelmöinti tai puutuminen, äärimmäinen uneliaisuus, vapina, tilapäinen tajunnan menetys, silmätulehdus tai kivulias tai punoittava ärsytys ja tulehdus, huimauksen tunne, verenpaineen kohoaminen, punastuminen, yskä, hengenahdistus, vatsavaivoja, vatsakipua, ummetus, suun kuivuminen, närästys, ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, ihon punoitus, niskakipua, lihas-, luu ja/tai niveljäykkyys, nivelturvotus,

lihaskouristuksia, olkapääkipua, rintalihas- tai rintakehäkipu, niveltulehdus, lihasheikkous, poikkeava tulos munuaistestissä, poikkeava tiheä virtsaaminen, käsien, nilkkojen ja jalkojen turpoaminen, jano, hammassärkyä, makuaistin häiriöitä.

Harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

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

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Vaikea allerginen reaktio, johon liittyy huimausta ja hengenahdistusta, turvotusta pääasiassa kasvoissa ja kurkussa, verenpaineen laskua, kuivuminen liittyen annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Zoledronic acid Teva Genericsin säilyttäminen

Lääkärisi, apteekki tai hoitajasi tietää miten Zoledronic acid Teva Generics tulee säilyttää.

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Avaamaton pullo ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Avatun pullon on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa ja 25°C:ssa. Valmiste tulee käyttää välittömästi, jotta siihen ei pääsisi mikrobeja. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä käyttöä edeltävä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa. Jääkaappikylmän liuoksen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen sen antamista potilaalle.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia värimuutoksia tai hiukkasia liuoksessa.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä niitä saa hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zoledronic acid Teva Generics sisältää

- Vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi pullo, sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 5 mg vedetöntä tsoledronihappoa. Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa.
- Muut aineet ovat mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Zoledronic acid Teva Genericsin kuvaus ja pakkauskoot

Zoledronic acid Teva Generics on kirkas, väritön infuusioliuos. Se toimitetaan kirkkaassa muovipulloissa. Yksi pullo sisältää 100 ml liuosta. Valmiste toimitetaan pakkauksissa, jotka sisältävät 1, 5 ja 10 pulloa. Pakkauskoot 5 ja 10 toimitetaan ainoastaan monipakkauksissa, jotka sisältävät viisi tai kymmenen pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Unkari

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321 740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France**Portugal**

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

TIETOA HOITOALAN AMMATILAISILLE

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Zoledronic acid Teva Genericsin valmistaminen ja anto

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioliuos on käyttövalmis.

Vain kertakäyttöön. Jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää. Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen. Zoledronic acid Teva Genericsia ei saa sekoittaa eikä antaa suoneen muiden lääkevalmisteiden kanssa ja se on annettava tasaisella nopeudella erillisellä infuusiolaitteella, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Zoledronic acid Teva Generics ei saa joutua kosketuksiin kalsiumia sisältävien liuosten kanssa. Jos liuos on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Infuusio tulee valmistaa aseptisin menetelmin. Infuusio on annettava normaalin hoitokäytännön mukaisesti.

Zoledronic acid Teva Genericsin säilyttäminen

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioneste, liuos, pusseissa 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 Teva Generics on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Genericsia
3. Miten Zoledronic acid Teva Generics annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zoledronic acid Teva Genericsin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zoledronic acid Teva Generics on ja mihin sitä käytetään

Zoledronic acid Teva Generics sisältää vaikuttavana aineena tsoledronihappoa. Se kuuluu bisfosfonaattien lääkeyhmään ja sitä käytetään vaihdevuodet ohittaneiden naisten ja aikuisten miesten osteoporoosin hoitoon, tai steroidihoitoihin liittyvään osteoporoosin hoitoon sekä Pagetin luutaudin hoitoon aikuisilla.

Osteoporoosi

Osteoporoosi on sairaus, jossa luut haurastuvat ja heikkenevät. Sitä esiintyy yleisesti naisilla vaihdevuosien jälkeen, mutta sitä voi esiintyä myös miehillä. Vaihdevuosien aikana naisen munasarjat lakkaavat tuottamasta naishormonia, estrogeenia, joka ylläpitää luiden kuntoa. Vaihdevuosien jälkeen luumassa pienenee, ja luut heikkenevät ja murtuvat helpommin kuin ennen. Osteoporoosia voi myös esiintyä miehillä ja naisilla pitkäaikaisen steroidien käytön johdosta, joka voi vaikuttaa luun lujuuteen. Monilla potilailla ei ole lainkaan osteoporoosin oireita, mutta heillä on silti tavallista suurempi riski saada murtumia, sillä osteoporoosi on ehtinyt heikentää luita. Veren sukupuolihormonien (lähinnä androgeenistä muodostuvan estrogeenin) määrän väheneminen saa myös miesten luumassan pienenemään, joskin hitaammin. Zoledronic acid Teva Generics vahvistaa sekä miesten että naisten luuta ja ehkäisee näin murtumia. Zoledronic acid Teva Genericsa käytetään myös potilailla, jotka ovat murtaneet lonkkansa hiljattain vähäisen vamman kuten kaatumisen seurauksena ja ovat siksi alttiimpia uusille luunmurtumille.

Pagetin luutauti

Normaalisti vanha luu hajoaa ja korvautuu uudella luumateriaalilla. Tästä prosessista käytetään nimitystä uudelleenmuodostus. Pagetin luutaudissa luun uudelleenmuodostus on liian nopeaa ja uutta luuta muodostuu hallitsemattomasti. Tämä tekee luusta normaalia heikompaa. Ellei tautia hoideta, luut saattavat muuttua epämuodostuneeksi ja kipeytyä ja ne saattavat murtua. Zoledronic acid Teva Genericsin vaikutuksesta luun uudelleenmuodostus palautuu normaaliksi, joka turvaa normaalin luun muodostumisen. Tästä syystä luu vahvistuu.

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

Noudata tarkoin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan ohjeita ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Genericsia.

Sinulle ei saa antaa Zoledronic acid Teva Genericsia

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Genericsia:

- jos käytät muita bisfosfonaattia sisältäviä lääkkeitä, sillä yhteiskäytöstä Zoledronic acid Teva Generics -lääkkeen kanssa ei ole tietoa. Tämä koskee esim. Zometa- ja Aclasta-läkkeitä, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta kuin Zoledronic acid Teva Generics ja joita käytetään saman sairauden tai osteoporoosin tai muun ei syövästä johtuvan luusairauden hoitoon.
- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelma.
- jos et pysty ottamaan päivittäin kalsiumlisää.
- jos kaulassasi sijaitsevat lisäkilpirauhaset on poistettu kokonaan tai osittain leikkauksella.
- jos osia suolistostasi on poistettu.

Ennen kuin saat Zoledronic acid Teva Generics-hoitoa, kerro lääkärillesi, jos sinulla on (tai on ollut) kipua, turvotusta tai tunnottomuutta ikenissä, leuassa tai molemmissa, tai jos leukasi tuntuu raskaalta, tai jos hampaasi on irronnut. Kerro hammaslääkärillesi, että saat Zoledronic acid Teva Generics-hoitoa ennen hammashoitoa tai hammasleikkausta.

Seurantakokeet

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

Lapset ja nuoret

Zoledronic acid Teva Genericsia ei suositella alle 18-vuotiaille. Zoledronic acid Teva Genericsin käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Zoledronic acid Teva Generics

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärin on erityisen tärkeä tietää kaikista käyttämistäsi lääkkeistä, erityisesti jos käytät lääkkeitä, joiden tiedetään olevan haitallisia munuaisillesi (esim. aminoglykosideja) tai nesteenpoistoläkkeitä kuten diureetteja, jotka voivat aiheuttaa kuivumista.

Raskaus ja imetys

Sinulle ei saa antaa Zoledronic acid Teva Genericsia, jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zoledronic acid Teva Genericsilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Älä aja autoa tai käytä koneita ennen kuin olosi paranee, jos tunnet huimausta Zoledronic acid Teva Generics-hoidon aikana.

Zoledronic acid Teva Generics sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 100 ml:ssa, joten se on periaatteessa ”natriumiton”.

3. Miten Zoledronic acid Teva Genericsia annetaan

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

Osteoporoosi

Tavallinen annos on 5 mg, jonka lääkäri tai hoitaja antaa sinulle yhtenä infuusiona kerran vuodessa laskimoon. Infuusion kesto on vähintään 15 minuuttia.

Jos sinulla on hiljattain ollut lonkkamurtuma, suositus on, että Zoledronic acid Teva Generics annetaan kahden tai useamman viikon kuluttua lonkkasi korjausleikkauksesta.

On tärkeää, että käytät kalsium- ja D-vitamiinilisää (esim. tabletteja) lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Osteoporoosin hoidossa Zoledronic acid Teva Genericsin vaikutus kestää vuoden ajan. Lääkäri kertoo sinulle milloin tulet saamaan seuraavan annoksen.

Pagetin luutauti

Tavallinen annos on 5 mg, jonka lääkäri tai hoitaja antaa sinulle kerralla aloitusannoksena suoneen. Infuusio kestää vähintään 15 minuuttia. Zoledronic acid Teva Genericsin vaikutus saattaa kestää yli vuoden ajan, ja lääkäri kertoo sinulle, tuleeko hoito uusia.

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

Zoledronic acid Teva Generics ruuan ja juoman kanssa

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

Jos Zoledronic acid Teva Generics-annos jää saamatta

Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin tai sairaalaan uuden ajan varaamiseksi.

Ennen Zoledronic acid Teva Generics-hoidon lopettamista

Jos harkitset Zoledronic acid Teva Generics-hoidon lopettamista, keskustele asiasta lääkärin kanssa seuraavan vastaanottokäynnin yhteydessä. Lääkäri neuvoo sinua ja päättää, miten pitkään Zoledronic acid Teva Generics-hoitoa tulee jatkaa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

Potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic acid Teva Genericsia vaihdevuosien jälkeisen osteoporoosin hoitoon, on todettu sydämen rytmihäiriöitä (eteisvärinää). Ei tiedetä, aiheuttaako Zoledronic acid Teva Generics kyseisiä rytmihäiriöitä. Ilmoita kuitenkin lääkärille, jos sinulla on tällaisia oireita Zoledronic acid Teva Genericsin annon jälkeen.

Infuusiokohdan turvotusta ja/tai kipua voi esiintyä.

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

Ihoreaktiot kuten punoitus.

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

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Suun, hampaiden ja leuan kipu, suunsisäinen turvotus tai limakalvohaavaumat, leuan tunnottomuus tai painon tunne leuassa tai hampaan löystyminen. Nämä voivat olla leuan luuvaurion (osteonekroosin) merkkejä. Ota heti yhteys hammaslääkäriin, jos huomaat tällaisia oireita.

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

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

Zoledronic acid Teva Generics voi aiheuttaa myös muita haittavaikutuksia

Hyvin yleinen haittavaikutus (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

Kuume.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

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

Pageitin luutautipotilailla on ilmoitettu veren alhaisesta kalsiumpitoisuudesta johtuvia oireita kuten lihaskramppeja, tunnottomuutta tai kihelmöintiä etenkin suun ympärillä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

Flunssa, ylähengitysteiden infektiot, punasolujen väheneminen, ruokahalun menetys, unettomuus, uneliaisuus johon saattaa liittyä vireystason ja tietoisuuden aleneminen, kihelmöinti tai puutuminen, äärimmäinen uneliaisuus, vapina, tilapäinen tajunnan menetys, silmätulehdus tai kivulias tai punoittava ärsytys ja tulehdus, huimauksen tunne, verenpaineen kohoaminen, punastuminen, yskä, hengenahdistus, vatsavaivoja, vatsakipua, ummetus, suun kuivuminen, närästys, ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, ihon punoitus, niskakipua, lihas-, luu ja/tai niveljäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristuksia, olkapääkipua, rintalihas- tai rintakehäkipu, niveltulehdus, lihasheikkous, poikkeava tulos munuaiskokeessa, poikkeava tiheä virtsaaminen, käsien, nilkkojen ja jalkojen turpoaminen, jano, hammassärkyä, makuaistin häiriöitä.

Harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

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

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

Vaikea allerginen reaktio, johon liittyy huimausta ja hengenahdistusta, turvotusta pääasiassa kasvoissa ja kurkussa, verenpaineen laskua, kuivuminen liittyen annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Zoledronic acid Teva Genericsn säilyttäminen

Lääkärisi, apteekki tai hoitajasi tietää miten Zoledronic acid Teva Generics tulee säilyttää.

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30 °C.
- Avaamaton pussi ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Avatun pussin on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa ja 25°C:ssa. Valmiste tulee käyttää välittömästi, jotta siihen ei pääsisi mikrobeja. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä käyttöä edeltävä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa. Jääkaappikylmän liuoksen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen sen antamista potilaalle.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä muutoksia värimuutoksia tai hiukkasia liuoksessa.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä niitä saa hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zoledronic acid Teva Generics sisältää

- Vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi pussi, sisältää tsoledronihappomonohydraattia vastaten 5 mg vedetöntä tsoledronihappoa.
Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa.
- Muut aineet ovat mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Zoledronic acid Teva Genericsn kuvaus ja pakkauskoot

Zoledronic acid Teva Generics on kirkas, väritön infuusioliuos. Se toimitetaan polyolefiini-/styreeni-etyleenibutyleeni (SEB) -foliopusseissa, jotka on pakattu folioisiin ulkopusseihin. Yksi pussi sisältää 100 ml liuosta. Valmiste toimitetaan monipakkauksissa, jotka sisältävät viisi tai kymmenen pussia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Unkari

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321 740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

TIETOA HOITOALAN AMMATILAISILLE

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Zoledronic acid Teva Genericsin valmistaminen ja anto

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuusioliuos on käyttövalmis.

Vain kertakäyttöön. Jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää. Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen. Zoledronic acid Teva Genericsia ei saa sekoittaa eikä antaa suoneen muiden lääkevalmisteiden kanssa ja se on annettava tasaisella nopeudella erillisellä infuusiolaitteella, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Zoledronic acid Teva Generics ei saa joutua kosketuksiin kalsiumia sisältävien liuosten kanssa. Jos liuos on säilytetty jääkaapissa, sen on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Infuusio tulee valmistaa aseptisin menetelmin. Infuusio on annettava normaalin hoitokäytännön mukaisesti.

Zoledronic acid Teva Genericsin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä Zoledronic acid Teva Generics pakkauksessa ja pussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.
- Säilytä alle 30 °C.
- Avatun pussin on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa ja 25 °C:ssa. Pussin avaamisen jälkeen valmiste tulee käyttää välittömästi, jotta siihen ei pääsisi mikrobeja. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä käyttöä edeltävä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa.