

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos injektiopulloissa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin injektiopullo, jossa on 100 ml liuosta, sisältää 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 Zoledronic acid Teva Pharma-valmisteen antoa. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) tai diureettihoitoa saavilla potilailla.

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Zoledronic acid Teva Pharma -hoidon yhteydessä.

Osteoporoosi

Postmenopausaalisien osteoporoosin, miestenosteoporoosin ja pitkäaikaiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa suositusannos on yksi 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma -infuusio laskimoon kerran vuodessa.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoja osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan Zoledronic acid Teva Pharma -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 Zoledronic acid Teva Pharma-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 Zoledronic acid Teva Pharma -infuusiota.

Pagetin tauti

Pagetin luutautia hoidettaessa Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä saa määrätä vain Pagetin luutaudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Suositeltu annos on yksi 5 mg:n Zoledronic acid Teva Pharma -infuusio laskimoon. Erityisesti suositetaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan Zoledronic acid Teva Pharma –valmisteen annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hoidon uusiminen Pagetin luutautia sairastavilla potilailla: Hoitovasteen saavuttaneilla potilailla ensimmäistä tsoledronihappohoitoa seuraa pitkä remissiovaihe. Uusintahoidona annetaan 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma-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

Zoledronic acid Teva Pharma -lääkitys on vasta-aiheinen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min (ks. kohta 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.

Zoledronic acid Teva Pharma -valmistetta annetaan kerta-annoksena ja hitaalla, tasaisella nopeudella laskimoon käyttäen infuusiolaitetta, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Tietoa Zoledronic acid Teva Pharma -infuusiosta, ks. kohta 6.6.

Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic acid Teva Pharma -valmisteella.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaistoiminta

Zoledronic acid Teva Pharma- valmisteen käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min) sairastaville potilaille on vasta-aiheinen, koska käyttöön tällä populaatiolla liittyy suurentunut munuaisten toimintahäiriöiden riski.

Heikentynyt munuaisten toimintaa on todettu tsoledronihappohoidon jälkeen (ks. kohta 4.8), erityisesti niillä potilailla, joilla on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkeaineiden tai diureettien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5), tai joilla on esiintynyt kuivumista tsoledronihappohoidon jälkeen. Potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintaa yhden antokerran jälkeen. 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 Zoledronic acid Teva Pharma -annosta.
- Ohimenevä seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Seerumin kreatiniinipitoisuuden seuranta tulisi harkita korkean riskin potilailla.
- Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä 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 Zoledronic acid Teva Pharma - hoidon aloittamista.
- Zoledronic acid Teva Pharma 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 Zoledronic acid Teva Pharma -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Muut mineraalimetabolian häiriöt on myös hoidettava tehokkaasti (esim. heikentynyt lisäkilpirauhashoito, 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 Zoledronic acid Teva Pharma -infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8).

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Zoledronic acid Teva Pharma -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 Zoledronic acid Teva Pharmed -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 Zoledronic acid Teva Pharma -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 markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic acid Teva Pharma -valmistetta osteoporoosin hoitoon (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittaminen tai uusiminen tulee siirtää myöhemmäksi potilailla, joilla on suun pehmytkudoksessa vaurioita, jotka eivät ole parantuneet. Potilaille, joilla on samanaikaisia

riskitekijöitä, suositellaan hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla ja yksilöllistä hyöty-haitta-arviota ennen Zoledronic acid Teva Pharma -hoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

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

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

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

Korvakäytävän osteonekroosi

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

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanterisia 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 rasisurmurtumia 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 keskeyttämis päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyöty-suhteen 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

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

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 ml eli se on olennaisesti 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 Zoledronic acid Teva Pharma -valmistetta 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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Zoledronic acid Teva Pharman käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi.

Raskaus

Zoledronic acid Teva Pharma 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

Zoledronic acid Teva Pharma on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittyykö tsoledronihappo ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollista haitallista vaikutusta vanhempien ja F1-sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tämä johti liialliseen 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

Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka saivat haittavaikutuksia oli 44,7 % ensimmäisen, 16,7 % toisen ja 10,2 % kolmannen infuusion jälkeen. Yksittäisten haittavaikutuksien ilmaantuvuudet ensimmäisen annoksen yhteydessä olivat: kuume (17,1 %), lihaskipu (7,8 %), influenssankaltainen sairaus (6,7 %), nivelkipu (4,8 %) ja päänsärky (5,1 %). Näiden haittojen ilmaantuvuus väheni tuntuvasti seuraavien vuosittaisten tsoledronihappoannosten 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).

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 bronkookonstriktio, nokkosihottuma ja angioedeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Hypokalsemia* Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus
Hermosto	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Päänsärky, heitehuimaus Letargia, parestesiat, uneliaisuus, vapina, pyörtyminen, makuhäiriö
Silmät	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i> <i>Harvinaiset</i> <i>Tuntematon**</i>	Silmän verekyys Sidekalvotulehdus, silmäkipu Uveitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikalvotulehdus Skleriitti ja parophthalmia
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinaiset</i>	Kiertohuimaus
Sydän	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Eteisvärinä Sydämentykytys
Verisuonisto	<i>Melko harvinaiset</i> <i>Tuntematon**</i>	Hypertensio, punastuminen Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Melko harvinaiset</i>	Yskä, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, refluksiesofagiitti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatulehdus [#]
Iho ja ihonalainen kudokset	<i>Melko harvinaiset</i>	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleiset</i> <i>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,

	<i>Harvinaiset</i>	lihasheikkous
	<i>Hyvin harvinaiset</i>	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat† (bisfosfonaattien luokkavaikutus)
	<i>Tuntematon**</i>	Korvakäytävän osteonekroosi† (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
		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. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleiset</i>	Kuume
	<i>Yleiset</i>	Influenssankaltainen sairaus, vilunväreet, väsymys, heikotus, kipu, huonovointisuus, infuusiokohdan reaktio
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ääreisosien turvotus, jano, akuutin vaiheen reaktio, ei-sydänperäinen rintakipu
	<i>Tuntematon**</i>	Kuivuminen liittyen 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

Eteisvärinä

HORIZON-nimisessä pivotaalisessa murtumatutkimuksessa [Pivotal Fracture Trial; PFT] (ks. kohta 5.1) eteisvärinän kokonaisesiintyvyys oli tsoledronihappopotilailla 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavia eteisvärinähaittatapahtumia esiintyi useammin tsoledronihappoa saaneilla potilailla (1,3 %) (51/3 862) kuin 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 tsoledronihapporyhmässä (2,6 %) ja lumelääkeryhmässä (2,1 %). Vakavien eteisvärinähaittatapahtumien yhteenlasketut esiintyvyydet olivat 1,3 % tsoledronihapporyhmässä ja 0,8 % lumelääkeryhmässä.

Luokkavaikutukset:

Munuaisten vajaatoiminta

Tsoledronihapon käyttöön on liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, joka on ilmentynyt munuaistoiminnan heikentymisenä (esim. seerumin kreatiniinipitoisuuden kohoaminen) ja

harvinaisissa tapauksissa akuuttina munuaisten vajaatoimintana. Munuaisten vajaatoimintaa on todettu tsoledronihapon annon jälkeen, erityisesti potilailla, joilla jo ennestään on esiintynyt munuaisen toimintahäiriötä 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 tsoledronihapporyhmässä ja lumeryhmässä olivat vertailukelpoisia kolmen vuoden tutkimusjakson ajan kliinisissä osteoporoositutkimuksissa. 1,8 %:lla tsoledronihappohoitoa saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ilmeni 10 vuorokauden sisällä ohimenevää seerumin kreatiniiniarvojen nousua.

Hypokalsemia

Kliinisissä osteoporoositutkimuksissa noin 0,2 %:lla potilaista havaittiin tsoledronihappoannon jälkeen huomattavaa seerumin kalsiumarvonlaskua (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 tsoledronihaplla hoidetuista 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

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

Epätavalliset reisiluun murtumat

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinaisen): Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset 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 affiniteetilla farnesyylipyrofosfaattisyntetaasin (FPP) aktiiviseen kohtaan ja voimakkaasti luun mineraaleihin.

Tsoledronihappohoito 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 lääkkeen anto 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 merkittävästi nikamamurtumien esiintyvyyttä kolmen vuoden hoitojakson aikana, ja vaikutus oli havaittavissa jo vuoden kuluttua (ks. Taulukko 2).

Taulukko 2: Yhteenveto lääkkeen vaikutuksesta nikamamurtumiin 12, 24 ja 36 kk kohdalla

Tulos	Tsoledroni-happo (%)	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 tsoledronihappohoitoa 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 pienemiseen 41 %:lla (95 % luottamusväli: 17-58 %). Lonkkamurtumaprosentti oli tsoledronihappohoitoa saaneilla potilailla 1,44 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 2,49 %. Riskin pieneminen 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	Tsoledroni-happo (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 tsoledronihappohoito lisäsi lannerangan mineraalitiheyttä 6,7 %, lonkkaluuden mineraalitiheyttä 6,0 %, reisiluun kaulan mineraalitiheyttä 5,1 % ja varttinäluun distaalisen osan mineraalitiheyttä 3,2 % lume-lääkkeeseen verrattuna.

Luun histologia

152 postmenopausaalista ja tsoledronihappohoitoa (N = 82) tai lumelääkettä (N = 70) saaneelta osteoporoosipotilaalta otettiin luubiopsia suoliluun harjasta, kun kolmannesta lääkennoksesta oli kulunut vuosi. Histomorfometrinen analyysi paljasti, että luun aineenvaihdunta oli hidastunut 63 %. Tsoledronihappohoitoa saaneilla potilailla ei todettu lainkaan osteomalasiaa, luuydinfibroosia eikä hauraan luukudoksen ("woven bone") muodostusta. Tsoledronihappohoitoa saaneilta potilailta otettiin yhteensä 82 koepalaa, ja kaikissa paitsi yhdessä näkyi tetrasykliinimerkintä. Mikrotietokonetomografia (μCT) paljasti, että tsoledronihappohoitoa 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 (PINP) ja seerumin beeta-C-telopeptidit (b-CTX). Kerran vuodessa annettava 5 mg tsoledronihappoannos oli pienentänyt BSAP-arvoa lähtöarvosta merkitsevästi (30 %) 12 kk kohdalla, ja 36 kk kohdalla BSAP oli edelleen 28 % alle lähtöarvon. PINP-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, tsoledronihapporyhmän 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 tutkimuhoitoa. 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 esiintyvyyden 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.

Tsolefronihappoa saaneen 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 tsolefronihappoa saaneessa ryhmässä (34 [3,2 %]) että lumeryhmässä (29 [2,7 %]).

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

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

Tsolefronihappohoito 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 tsolefronihapporyhmässä 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 % tsolefronihapporyhmään kuuluneilla miehillä ja 8,7 % lumelääkeryhmään kuuluneilla miehillä.

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

Kliininen teho pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvässä osteoporoosissa

Tsolefronihapon tehoa ja turvallisuutta pitkäaikaiseen systeemiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa ja ennaltaehkäisyssä arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, ositetussa ja aktiivikontrolloidussa 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 kertainfuusiona 5 mg tsolefronihappoa 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 tsoledronihapporyhmässä lannerangassa ja reisiluunkaulassa 12 kk:n 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 tsoledronihapporyhmässä 8 ja risedronaattipotilasryhmässä 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 maksimiarvo).

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 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 risedronaattilla oli yhtä suuri laskeva vaikutus kipua ja kivun vaikutusta kuvaaviin parametreihin suhteessa lähtötasoon.

Potilaat, joilla vaste todettiin kuuden kuukauden perustutkimuksen päätyttyä, saattoivat osallistua jatkotutkimukseen. Tsoledronihapolla hoidetuista potilaista 153 ja risedronaattilla hoidetuista potilaista 115 osallistuivat jatkoseurantatutkimukseen. Annon jälkeisten 3,8 vuodenseurannan keskiarvot osoittavat, että niiden potilaiden osuus, jotka lopettivat seurantatutkimuksen jatko-osan uusintahoidon vuoksi (kliiniseen arvioon perustuen) oli korkeampi risedronaattilla 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 risedronaattilla (5,1 vuotta) hoidetuilla potilailla.

Kuudella potilaalla, jotka saavuttivat terapeuttisen hoitovasteen 6 kuukautta tsoledronihappohoidon jälkeen ja jotka myöhemmin kokivat taudin uusiutumisen seurantajakson jatko-osan aikana, uusintahoido tsoledronihapolla 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 lääkevalmisteenkäytöstä 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 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 pyrofosfaatin analogeja. 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-entsyymien estäjänä, on epätodennäköistä, että tsoledronihappo vähentäisi sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien aineiden puhdistumaa. Tsoledronihappo sitoutuu vain vähäisessä määrin plasman proteiineihin (noin 43-55 %) ja sitoutuminen on riippumaton tsoledronihappopitoisuudesta. Tästä syystä runsaasti proteiineihin sitoutuvien lääkeaineiden syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

Erityisryhmät (ks. kohta 4.2)

Munuaisten vajaatoiminta

Tsoledronihapon munuaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa, munuaispuhdistuman ollessa 75 ± 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 $AUC_{(0-24t)}$ -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. Zoledronic acid Teva Pharman käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min) sairastaville potilaille on vasta-aiheinen, koska käyttöön tällä populaatiolla liittyy suurentunut munuaisten toimintahäiriöiden 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-annosinfuusioiden tutkimuksissa 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-tasojen ihmisen hoitotasoon verrattuna). Koirat puolestaan sietivät hyvin viisi 15 minuutin kestoista 0,25 mg/kg infuusiota 2-3 viikon välein (kumulatiivinen annos vastasi noin seitsemänkertaisia AUC-tasojen 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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

Avaamisen jälkeen: Avatun injektiopullon 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 - 8 °C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Syklisestä olefiinipolymeerimuovista (COP) valmistettu injektiopullo, jossa on klooributyylistä/butyylistä valmistettu kumitulppa, alumiinikansi sekä violetti, muovista valmistettu repäisykansi.

Yhdessä pullossa on 100 ml liuosta.

Zoledronic acid Teva Pharma toimitetaan yksikköpakkauksissa ja kerrannaispakkauksissa, jotka sisältävät 5 (5 x 1) tai 10 (10 x 1) pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

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.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämis päivämäärä: 16. elokuu 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos, infuusiopussissa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi infuusiopussi sisältää 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.

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 Zoledronic acid Teva Pharma -valmisteen antoa. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäillä (≥ 65 vuotiailla) tai diureettihoitoa saavilla potilailla.

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Zoledronic acid Teva Pharma -hoidon yhteydessä.

Osteoporoosi

Postmenopausaalisien osteoporoosin, miestenosteoporoosin ja pitkäaikaiseen glukokortikosteroidihoitoon liittyvän osteoporoosin hoidossa suositusannos on yksi 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma -infuusio laskimoon kerran vuodessa.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoä osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan Zoledronic acid Teva Pharma -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 Zoledronic acid Teva Pharma -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 Zoledronic acid Teva Pharma -infuusiota.

Pagetin tauti

Pagetin luutautia hoidettaessa Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä saa määrätä vain Pagetin luutaudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Suositeltu annos on yksi 5 mg:n Zoledronic acid Teva Pharma -infuusio laskimoon. Erityisesti suositetaan, että Pagetin luutautia sairastaville potilaille annetaan riittävästi kalsiumia, joka vastaa vähintään 500 mg peruskalsiumia kahdesti vuorokaudessa, vähintään kymmenen päivän ajan Zoledronic acid Teva Pharma –valmisteen annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hoidon uusiminen Pagetin luutautia sairastavilla potilailla: Hoitovasteen saavuttaneilla potilailla ensimmäistä tsoledronihappohoitoa seuraa pitkä remissiovaihe. Uusintahoidona annetaan 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma-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

Zoledronic acid Teva Pharma -lääkitys on vasta-aiheinen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min (ks. kohta 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.

Zoledronic acid Teva Pharma -valmistetta annetaan kerta-annoksena ja hitaalla, tasaisella nopeudella laskimoon käyttäen infuusiolaitetta, jossa on venttiili. Infusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Tietoa Zoledronic acid Teva Pharma -infusiosta, ks. kohta 6.6.

Pakkauseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic acid Teva Pharma –valmisteella.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaistoiminta

Zoledronic acid Teva Pharma- valmisteen käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min) sairastaville potilaille on vasta- aiheinen, koska käyttöön tällä populaatiolla liittyy suurentunut munuaisten toimintahäiriöiden riski.

Heikentynyttä munuaisten toimintaa on todettu tsoledronihappohoidon jälkeen (ks. kohta 4.8), erityisesti niillä potilailla, joilla on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkeaineiden tai diureettien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5), tai joilla on esiintynyt kuivumista tsoledronihappohoidon jälkeen. Potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintaa yhden antokerran jälkeen. 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 Zoledronic acid Teva Pharma -annosta.
- Ohimenevä seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Seerumin kreatiniinipitoisuuden seuranta tulisi harkita korkean riskin potilailla.
- Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä 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 Zoledronic acid Teva Pharma - hoidon aloittamista.
- Zoledronic acid Teva Pharma 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 Zoledronic acid Teva Pharma -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 Zoledronic acid Teva Pharma -infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8).

Riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia suositellaan Zoledronic acid Teva Pharma -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 Zoledronic acid Teva Pharma -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 Zoledronic acid Teva Pharma -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 markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet Zoledronic acid Teva Pharma -valmistetta osteoporoosin hoitoon (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittaminen tai uusiminen tulee siirtää myöhemmäksi potilailla, joilla on suun pehmytkudoksessa vaurioita, jotka eivät ole parantuneet. Potilaille, joilla on samanaikaisia

riskitekijöitä, suositellaan hammastutkimusta tarkoituksenmukaisella ehkäisevällä hoidolla ja yksilöllistä hyöty-haitta-arviota ennen Zoledronic acid Teva Pharma -hoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on huomioitava arvioitaessa potilaan riskiä leuan osteonekroosin kehittymiselle:

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

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

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

Korvakäytävän osteonekroosi

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

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanterisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoitoon 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 rasisurmurtumia 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 bisfosfonaattihoitoon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyöty-suhteen arvioon.

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

Yleistä

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

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 ml eli se on olennaisesti 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 Zoledronic acid Teva Pharma -valmistetta 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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Zoledronic acid Teva Pharman käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi.

Raskaus

Zoledronic acid Teva Pharma 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

Zoledronic acid Teva Pharma on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittyykö tsoledronihappo ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollista haitallista vaikutusta vanhempien ja F1-sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tämä johti liialliseen 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

Haittavaikutukset, kuten huimaus, voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilaiden kokonaisprosenttiosuus, jotka saivat haittavaikutuksia oli 44,7 % ensimmäisen, 16,7 % toisen ja 10,2 % kolmannen infuusion jälkeen. Yksittäisten haittavaikutuksien ilmaantuvuudet ensimmäisen annoksen yhteydessä olivat: kuume (17,1 %), lihaskipu (7,8 %), influenssankaltainen sairaus (6,7 %), nivelkipu (4,8 %) ja päänsärky (5,1 %). Näiden haittojen ilmaantuvuus väheni tuntuvasti seuraavien vuosittain tsoledronihappoannosten 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).

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 angioedeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Hypokalsemia* Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinaiset</i>	Unettomuus
Hermosto	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Päänsärky, heitehuimaus Letargia, parestasiat, uneliaisuus, vapina, pyörtyminen, makuhäiriö
Silmät	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i> <i>Harvinaiset</i> <i>Tuntematon**</i>	Silmän verekkyyttä Sidekalvotulehdus, silmäkipu Uveitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikalvotulehdus Skleriitti ja parophthalmia
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Melko harvinaiset</i>	Kiertohuimaus
Sydän	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Eteisvärinä Sydämentykytys
Verisuonisto	<i>Melko harvinaiset</i> <i>Tuntematon**</i>	Hypertensio, punastuminen Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Melko harvinaiset</i>	Yskä, hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleiset</i> <i>Melko harvinaiset</i>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, refluksiesofagiitti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatauti [#]
Iho ja ihonalainen kudokset	<i>Melko harvinaiset</i>	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleiset</i> <i>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,

	<i>Hyvin harvinaiset</i>	lihasheikkous
	<i>Harvinaiset</i>	Korvakäytävän osteonekroosi† (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
	<i>Tuntematon**</i>	Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat† (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)
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. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkahaittavaikutukset)
Yleisöireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleiset</i>	Kuume
	<i>Yleiset</i>	Influenssankaltainen sairaus, vilunväreet, väsymys, heikotus, kipu, huonovointisuus, infuusiokohdan reaktio
	<i>Melko harvinaiset</i>	Ääreisosien turvotus, jano, akuutin vaiheen reaktio, ei-sydänperäinen rintakipu
	<i>Tuntematon**</i>	Kuivuminen liittyen 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

Eteisvärinä

HORIZON-nimisessä pivotaalisessa murtumatutkimuksessa [Pivotal Fracture Trial; PFT] (ks. kohta 5.1) eteisvärinän kokonaisesiintyvyys oli tsoledronihappopotilailla 2,5 % (96/3 862) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,9 % (75/3 852). Vakavia eteisvärinähaittatapahtumia esiintyi useammin tsoledronihappoa saaneilla potilailla (1,3 %) (51/3 862) kuin 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 tsoledronihapporyhmässä (2,6 %) ja lumelääkeryhmässä (2,1 %). Vakavien eteisvärinähaittatapahtumien yhteenlasketut esiintyvyydet olivat 1,3 % tsoledronihapporyhmässä ja 0,8 % lumelääkeryhmässä.

Luokkahaittavaikutukset:

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 munuaisen 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 tsoledronihapporyhmässä ja lumeryhmässä olivat vertailukelpoisia kolmen vuoden tutkimusjakson ajan kliinisissä osteoporoositutkimuksissa. 1,8 %:lla tsoledronihappohoitoa saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ilmeni 10 vuorokauden sisällä ohimenevää seerumin kreatiniiniarvojen nousua.

Hypokalsemia

Kliinisissä osteoporoositutkimuksissa noin 0,2 %:lla potilaista havaittiin tsoledronihappoannon jälkeen huomattavaa seerumin kalsiumarvonlaskua (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 tsoledronihaplla hoidetuista 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

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

Epätavalliset reisiluun murtumat

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita (joiden yleisyys on harvinaisen): Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset 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 affiniteetilla farnesyylipyrofosfaattisyntetaasin (FPP) aktiiviseen kohtaan ja voimakkaasti luun mineraaleihin.

Tsoledronihappohoito 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 lääkkeen anto 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 merkittävästi nikamamurtumien esiintyvyyttä kolmen vuoden hoitojakson aikana, ja vaikutus oli havaittavissa jo vuoden kuluttua (ks. Taulukko 2).

Taulukko 2: Yhteenveto lääkkeen vaikutuksesta nikamamurtumiin 12, 24 ja 36 kk kohdalla

Tulos	Tsoledroni- happo (%)	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 tsoledronihappohoitoa 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 tsoledronihappohoitoa 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: Hoitovertilau tärkeimpien kliinisiä murtumia kuvaavien muuttujien esiintyvyydestä 3 vuoden aikana

Tulos	Tsoledroni- happo (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 tsoledronihappohoito lisäsi lannerangan mineraalitiheyttä 6,7 %, lonkkaluun mineraalitiheyttä 6,0 %, reisiluun kaulan mineraalitiheyttä 5,1 % ja varttinäluun distaalisen osan mineraalitiheyttä 3,2 % lume-lääkkeeseen verrattuna.

Luun histologia

152 postmenopausaaliselta ja tsoledronihappohoitoa (N = 82) tai lumelääkettä (N = 70) saaneelta osteoporoosipotilaalta otettiin luubiopsia suoliluun harjasta, kun kolmannesta lääkeannoksesta oli kulunut vuosi. Histomorfometrinen analyysi paljasti, että luun aineenvaihdunta oli hidastunut 63 %. Tsoledronihappohoitoa saaneilla potilailla ei todettu lainkaan osteomalasiaa, luuydinfibroosia eikä hauraan luukudoksen ("woven bone") muodostusta. Tsoledronihappohoitoa saaneilta potilailta otettiin yhteensä 82 koepalaa, ja kaikissa paitsi yhdessä näkyi tetrasykliinimerkintä. Mikrotietokonetomografia (μ CT) paljasti, että tsoledronihappohoitoa 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 (PINP) ja seerumin beeta-C-telopeptidit (b-CTX). Kerran vuodessa annettava 5 mg tsoledronihappoannos oli pienentänyt BSAP-arvoa lähtöarvosta merkitsevästi (30 %) 12 kk kohdalla, ja 36 kk kohdalla BSAP oli edelleen 28 % alle lähtöarvon. PINP-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, tsoledronihapporyhmän 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 selkävun 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 tutkimushoitoa. 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 kuuluvalle henkilölle oli varmistetusti kehittynyt kliininen murtuma. D-vitamiiniarvoja ei määritetty rutiininomaisesti, 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 esiintyvyyden 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 pieneneminen, % (luottamusväli)	Murtumien suhteellisen riskin pieneneminen, % (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.

Tsoledronihappoa saaneen 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 tsoledronihappoa saaneessa ryhmässä (34 [3,2 %]) että lumeryhmässä (29 [2,7 %]).

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

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

Tsoledronihappohoito 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 tsoledronihapporyhmässä 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 % tsoledronihapporyhmään kuuluneilla miehillä ja 8,7 % lumelääkeryhmään kuuluneilla miehillä.

Toisessa miehillä tehdyssä tutkimuksessa (tutkimus CZOL446M2308) tsoledronihappoinfuusio 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 aktiivikontrolloidussa 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 kertainfuusiona 5 mg tsoledronihappoa 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 tsoledronihapporyhmässä lannerangassa ja reisiluunkaulassa 12 kk:n 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 tsoledronihapporyhmässä 8 ja risedronaattipotilasryhmässä 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 maksimiarvo).

Kahdessa kuuden kuukauden pituisessa tutkimuksessa verrattiin 5 mg tsoledronihappo-kertainfuusiota risedronaattiin, jota annettiin 30 mg päivittäin kahden kuukauden ajan. Kuuden kuukauden jälkeen tsoledronihapon terapeutinen vaste oli 96 % (169/176), ja seerumin alkalisen 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. Tsoledronihapolla 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 terapeutisen hoitovasteen 6 kuukautta tsoledronihappohoidon jälkeen ja jotka myöhemmin kokivat taudin uusiutumisen seurantajakson jatko-osan aikana, uusintahoido tsoledronihapolla 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 lääkevalmisteenkäytöstä 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 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; puoliintumisaikat ovat $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso ja terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2\gamma}$ on 146 tuntia. 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 pyrofosfaatin analogeja. Kuten muutkin bisfosfonaatit, tsoledronihappo sitoutuu luuhun hyvin pitkäksi aikaa. Luukudoksesta se vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiin verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Eliminoinnin 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 irreversiibelinä metaboliasta riippuvaisena P450-entsyymien estäjänä, on epätodennäköistä, että tsoledronihappo vähentäisi sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien aineiden puhdistumaa. Tsoledronihappo sitoutuu vain vähäisessä määrin plasman proteiineihin (noin 43-55 %) ja sitoutuminen on riippumaton tsoledronihappopitoisuudesta. Tästä syystä runsaasti proteiineihin sitoutuvien lääkeaineiden syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

Eriyisryhmät (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 $AUC_{(0-24t)}$ -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. Zoledronic acid Teva Pharman käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min) sairastaville potilaille on vasta-aiheinen, koska käyttöön tällä populaatiolla liittyy suurentunut munuaisten toimintahäiriöiden 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 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 metafysialueilla 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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

Avaamisen jälkeen: Avatun pussin 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 - 8 °C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Avatun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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 Pharma injektioneste, liuos toimitetaan kerrannaispakkauksissa, jotka sisältävät 5 (5 x 1) tai 10 (10 x 1) pussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

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.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/772/003

EU/1/12/772/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16. elokuu 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
HU-2100 Godollo
Unkari

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Hollanti

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.(ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

D. LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on ennen markkinoille tuloa toimitettava koulutusohjelma kaikille lääkäreille, joiden odotetaan määräävän Zoledronic acid Teva Pharmaa osteoporoosin hoitoon. Myyntiluvan haltijan on hyväksyttävä koulutusmateriaalin sisältö ja koulutusohjelma kansallisilla viranomaisilla ennen koulutusohjelman jakelua.

Koulutuspakettiin tulee kuulua:

- Lääkärin koulutusmateriaali
- Potilaan tietopaketti

Lääkärin koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat kohdat:

- Seerumin kreatiniinipitoisuus on laskettava todellisen painon mukaan Cockcroft–Gaultin kaavalla ennen jokaista Zoledronic acid Teva Pharma -annosta
- Zoledronic acid Teva Pharma on vasta-aiheinen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 35 ml/min
- Zoledronic acid Teva Pharma on vasta-aiheinen raskaana oleville ja imettäville naisille mahdollisen teratogeenisyytensä vuoksi Potilaan riittävä nesteytys on varmistettava etenkin, jos potilas on iäkäs tai saa diureettihoitoa
- Zoledronic acid Teva Pharmaa tulee antaa yli 15 minuuttia kestävässä hitaana infuusiona
- Zoledronic acid Teva Pharmaa annetaan kerran vuodessa
- Kaikkien potilaiden tulee saada potilaan tietopaketti ja heille tulee antaa:
 - o tietoa riittävän kalsium- ja D-vitamiinilisän, sopivan fyysisen liikkumisen, tupakoimattomuuden ja terveellisen ruokavalion noudattamisesta
 - o tietoa keskeisimmistä merkeistä ja oireet vakavista haittatapahtumista
 - o ohjeet, milloin tulee hakeutua terveydenhoitohenkilöstön hoitoon

Potilaan tietopaketin tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Tieto, että Zoledronic acid Teva Pharma on vasta-aiheinen raskaana oleville ja imettäville naisille
- Tieto riittävän kalsium- ja D-vitamiinilisän, sopivan fyysisen liikkumisen, tupakoimattomuuden ja terveellisen ruokavalion noudattamisesta
- Tietoa keskeisistä merkeistä ja oireet vakavista haittatapahtumista
- Ohjeet, milloin potilaan tulee hakeutua terveydenhoitohenkilöstön hoitoon

Näiden lisäksi seuraavat dokumentit tulee sisällyttää potilaan tietopakettiin:

- Pakkausseloste
- Muistutuskortti potilaalle leuan osteonekroosista

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos injektiopulloissa
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
Jokainen millilitra liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Yksi 100 ml:n pullo. Kuuluu kerrannaispakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt. viim.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/772/001 kerrannaispakkaus, jossa 5 pulloa
EU/1/12/772/002 kerrannaispakkaus, jossa 10 pulloa

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

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

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos injektiopulloissa
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
Jokainen millilitra liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 5 pulloa, joista jokaisen tilavuus on 100 ml

Kerrannaispakkaus: 10 pulloa, joista jokaisen tilavuus on 100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt. viim.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/772/001 kerrannaispakkaus, jossa 5 pulloa
EU/1/12/772/002 kerrannaispakkaus, jossa 10 pulloa

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO (jossa on sinisellä kehystettyä aluetta)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos injektiopulloissa
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
Jokainen millilitra liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Yksi 100 ml:n pullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/772/005 1 pullo

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
Jokainen millilitra liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ****7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/772/001 kerrannaispakkaus, jossa 5 pulloa
EU/1/12/772/002 kerrannaispakkaus, jossa 10 pulloa
EU/1/12/772/005 1 pullo

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pussi sisältää 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
Jokainen millilitra liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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/1/12/772/003 kerrannaispakkaus, jossa 5 pussia
EU/1/12/772/004 kerrannaispakkaus, jossa 10 pussia

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPUSSI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pussi sisältää 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
Jokainen millilitra liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Yksi 100 ml:n pussi. Kuuluu kerrannaispakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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/1/12/772/003 kerrannaispakkaus, jossa 5 pussia
EU/1/12/772/004 kerrannaispakkaus, jossa 10 pussia

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

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

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos
tsoledronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin pussi sisältää 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
Jokainen millilitra liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

Kerrannaispakkaus: 5 pussia, joista jokaisen tilavuus on 100 ml

Kerrannaispakkaus: 10 pussia, joista jokaisen tilavuus on 100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Käyt.viim:
Avaamisen jälkeen: 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

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/1/12/772/003 kerrannaispakkaus, jossa 5 pussia
EU/1/12/772/004 kerrannaispakkaus, jossa 10 pussia

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos injektiopulloissa tsoledronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle aloitetaan tämän lääkkeen anto, 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 Pharma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä
3. Miten Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zoledronic acid Teva Pharma -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

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

Zoledronic acid Teva Pharma sisältää vaikuttavana aineena tsoledronihappoa. Se kuuluu bisfosfonaattien lääkeryhmään ja sitä käytetään aikuisten miesten ja vaihdevuodet ohittaneiden naisten osteoporoosin hoitoon, tai kortikosteroidihoitojen aiheuttaman 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 androgeeneistä muodostuvan estrogeenin) määrän väheneminen saa myös miesten luumassan pienenemään, joskin hitaammin. Zoledronic acid Teva Pharma vahvistaa sekä miesten että naisten luuta ja ehkäisee näin murtumia. Zoledronic acid Teva Pharma -valmistetta 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 Pharma -lääkkeen 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 Pharma -lääkettä

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

Sinulle ei saa antaa Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä

- 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä:

- jos käytät muita tsoledronihappoa sisältäviä lääkkeitä, joka on myös Zoledronic acid Teva Pharma -lääkkeen vaikuttava aine (tsoledronihappoa käytetään aikuispotilailla tiettyjen syöpätyyppien hoidossa ehkäisemään luustokomplikaatioita tai vähentämään kalsiumin määrää)
- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelma.
- jos et pysty ottamaan päivittäin kalsiumlisää.
- jos kaulassasi sijaitsevat lisäkilpirauhaset on poistettu kokonaan tai osittain leikkauksella.
- jos osia suolistostasi on poistettu.

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

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

Ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Pharma –valmistetta, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai hoitajalle, jos

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

Lääkäri saattaa pyytää sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Zoledronic acid Teva Pharma –hoidon aloittamista.

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

Seurantakokeet

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

Lapset ja nuoret

Zoledronic acid Teva Pharma -lääkitystä ei suositella alle 18-vuotiaille. Zoledronic acid Teva Pharma -lääkkeen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Zoledronic acid Teva Pharma

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

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

Raskaus ja imetys

Sinulle ei saa antaa Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä, 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

Älä aja autoa tai käytä koneita ennen kuin olosi paranee, jos tunnet huimausta Zoledronic acid Teva Pharma -hoidon aikana.

Zoledronic acid Teva Pharma sisältää natriumia

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

3. Miten Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä käytetään

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

Osteoporoosi

Tavallinen annos on 5 mg, jonka lääkäri tai sairaanhoitaja 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 Pharma annetaan kahden tai useamman viikon kuluttua lonkkasi korjausleikkauksesta.

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

Osteoporoosin hoidossa Zoledronic acid Teva Pharma -annoksen vaikutus kestää vuoden ajan. Lääkärisi kertoo sinulle milloin tule saamaan seuraavan annoksen.

Pagetin luutauti

Pagetin luutautia hoidettaessa Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä saa määrätä vain Pagetin luutaudin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Tavallinen annos on 5 mg lääkärisi tai sairaanhoitaja antaa sinulle kerralla aloitusannoksena suoneen. Infuusio kestää vähintään 15 minuuttia. Zoledronic acid Teva Pharma -annoksen 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 Pharma -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 Pharma ruuan ja juoman kanssa

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

Jos yksi Zoledronic acid Teva Pharma -annos jää saamatta

Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin tai sairaalaan uuden ajan varaamiseksi.

Ennen Zoledronic acid Teva Pharma –hoidon lopettamista

Jos harkitset Zoledronic acid Teva Pharma -hoidon lopettamista, keskustele asiasta lääkärisi kanssa seuraavan vastaanottokäynnin yhteydessä. Lääkärisi neuvoa sinua ja päättää, miten pitkään Zoledronic acid Teva Pharma -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 Pharma -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 Pharma -annosten yhteydessä näiden haittavaikutusten riski pienenee.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

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

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

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

Hyvin harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

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

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

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

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

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

Zoledronic acid Teva Pharma 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, infuusikohdan turvotus ja/tai kipu.

Pagetin 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 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 epämurkavaa 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 ilmoitus-järjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zoledronic acid Teva Pharma -valmisteen säilyttäminen

Lääkärisi, apteekki tai sairaanhoitajasi tietää miten Zoledronic acid Teva Pharma –valmiste tulee säilyttää.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa ”EXP” jälkeen mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Avaamaton injektiopullo ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Avatun injektiopullon on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa ja 25°C:ssa. Injektiopullon 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. 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 Pharma sisältää

- Vaikuttava aine on tsoledronihappo. Yksi injektiopullo sisältää 5 mg tsoledronihappoa (monohydraattina). Yksi ml liuosta sisältää 0,05 mg tsoledronihappoa (monohydraattina).
- Muut aineet ovat mannitoli, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Zoledronic acid Teva Pharma on kirkas, väritön liuos. Se toimitetaan muovisissa injektiopulloissa. Yksi injektiopullo sisältää 100 ml liuosta. Valmiste toimitetaan pakkauksissa, jotka sisältävät 1, 5 ja 10 injektiopulloa. Pakkauskoot 5 ja 10 toimitetaan ainoastaan kerrannaispakkauksissa, jotka sisältävät viisi tai kymmenen injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem

Alankomaat

Valmistajat

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-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,
Belgique/Belgien

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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, Finnland
+358 20 180 5900 Sími: +44 1323 501 111

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Magyarország

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

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 1323 501 111

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Zoledronic acid Teva Pharma infuusionesteen valmistaminen ja anto

- Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuosta varten, on käyttövalmis liuos

Vain kertakäyttöön. Jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää. Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen. Zoledronic acid Teva Pharma -valmistetta ei saa sekoittaa eikä antaa muiden lääkevalmisteiden kanssa ja se on annettava tasaisella nopeudella erillisellä infuusiolaitteella, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Zoledronic acid Teva Pharma -valmiste 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 Pharma -lääkkeen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä –tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Avaamaton injektiopullo ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Injektiopullon 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:ssa. Jääkaappikylmän liuoksen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen sen antamista potilaalle.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuos pusseissa tsoledronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle aloitetaan tämän lääkkeen anto, 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 Pharma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä
3. Miten Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zoledronic acid Teva Pharma -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

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

Zoledronic acid Teva Pharma sisältää vaikuttavana aineena tsoledronihappoa. Se kuuluu bisfosfonaattien lääkeryhmään ja sitä käytetään aikuisten miesten ja vaihdevuodet ohittaneiden naisten osteoporoosin hoitoon, tai kortikosteroidihoitojen aiheuttaman 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 androgeeneistä muodostuvan estrogeenin) määrän väheneminen saa myös miesten luumassan pienenemään, joskin hitaammin. Zoledronic acid Teva Pharma vahvistaa sekä miesten että naisten luuta ja ehkäisee näin murtumia. Zoledronic acid Teva Pharma -valmistetta 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 Pharma -lääkkeen 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 Pharma -lääkettä

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

Sinulle ei saa antaa Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä

- 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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä:

- jos käytät muita tsoledronihappoa sisältäviä lääkkeitä, joka on myös Zoledronic acid Teva Pharma -lääkkeen vaikuttava aine (tsoledronihappoa käytetään aikuisspotilailla tiettyjen syöpätyyppien hoidossa ehkäisemään luustokomplikaatioita tai vähentämään kalsiumin määrää)
- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelma.
- jos et pysty ottamaan päivittäin kalsiumlisää.
- jos kaulassasi sijaitsevat lisäkilpirauhaset on poistettu kokonaan tai osittain leikkauksella.
- jos osia suolistostasi on poistettu.

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

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

Ennen kuin sinulle annetaan Zoledronic acid Teva Pharma –hoitoa, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai hoitajalle, jos

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

Lääkäri saattaa pyytää sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Zoledronic acid Teva Pharma –hoidon aloittamista.

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

Seurantakokeet

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

Lapset ja nuoret

Zoledronic acid Teva Pharma -lääkitystä ei suositella alle 18-vuotiaille. Zoledronic acid Teva Pharma -lääkkeen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Zoledronic acid Teva Pharma

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

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

Raskaus ja imetys

Sinulle ei saa antaa Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä, 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

Älä aja autoa tai käytä koneita ennen kuin olosi paranee, jos tunnet huimausta Zoledronic acid Teva Pharma -hoidon aikana.

Zoledronic acid Teva Pharma sisältää natriumia

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

3. Miten Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä käytetään

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

Osteoporoosi

Tavallinen annos on 5 mg, jonka lääkäri tai sairaanhoitaja 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 Pharma annetaan kahden tai useamman viikon kuluttua lonkkasi korjausleikkauksesta.

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

Osteoporoosin hoidossa Zoledronic acid Teva Pharma -annoksen vaikutus kestää vuoden ajan. Lääkärisi kertoo sinulle milloin tule saamaan seuraavan annoksen.

Pagetin luutauti

Pagetin luutautia hoidettaessa Zoledronic acid Teva Pharma -lääkettä saa määrätä vain Pagetin luutaudin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Tavallinen annos on 5 mg lääkärin tai sairaanhoitajan antama sinulle kerralla aloitusannoksena suoneen. Infuusio kestää vähintään 15 minuuttia. Zoledronic acid Teva Pharma -annoksen 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 Pharma -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 Pharma ruuan ja juoman kanssa

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

Jos yksi Zoledronic acid Teva Pharma -annos jää saamatta

Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin tai sairaalaan uuden ajan varaamiseksi.

Ennen Zoledronic acid Teva Pharma –hoidon lopettamista

Jos harkitset Zoledronic acid Teva Pharma -hoidon lopettamista, keskustele asiasta lääkärisi kanssa seuraavan vastaanottokäynnin yhteydessä. Lääkärisi neuvoa sinua ja päättää, miten pitkään Zoledronic acid Teva Pharma -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 Pharma -annoksen jälkeen. Oireet ovat yleensä lieviä ja keskivaikkeitä ja häviävät kolmen päivän kuluessa. Lääkäri voi suositella jotakin mietoja kipulääkettä kuten ibuprofeenia tai parasetamolia vähentääkseen näitä haittavaikutuksia. Seuraavien Zoledronic acid Teva Pharma -annosten yhteydessä näiden haittavaikutusten riski pienenee.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Yleiset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

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

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

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

Hyvin harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta)

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

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

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

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

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

Zoledronic acid Teva Pharma 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, infuusikohdan turvotus ja/tai kipu.

Pagetin 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 munuiskokeessa, poikkeava tiheä virtsaaminen, käsien, nilkkojen ja jalkojen turpoaminen, jano, hammassärkyä, makuaisin 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 ilmoitus-järjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zoledronic acid Teva Pharma -valmisteen säilyttäminen

Lääkärisi, apteekki tai sairaanhoitajasi tietää miten Zoledronic acid Teva Pharma –valmiste tulee säilyttää.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa ”EXP” jälkeen mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- 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. 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 Pharma sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem

Alankomaat

Valmistajat

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-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,
Belgique/Belgien

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, L-Irlanda
Tel: +

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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, Finnland
+358 20 180 5900Sími: +44 1323 501 111

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

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

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

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 1323 501 111

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Zoledronic acid Teva Pharma infuusionesteen valmistaminen ja anto

- Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuusioneste, liuosta varten, on käyttövalmis liuos

Vain kertakäyttöön. Jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää. Vain kirkas hiukkasia sisältämätön liuos, jonka väri ei ole muuttunut, on käyttökelpoinen. Zoledronic acid Teva Pharma -valmistetta ei saa sekoittaa eikä antaa muiden lääkevalmisteiden kanssa ja se on annettava tasaisella nopeudella erillisellä infuusiolaitteella, jossa on venttiili. Infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia. Zoledronic acid Teva Pharma -valmiste 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 Pharma -lääkkeen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa ”EXP” jälkeen mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. VSäilytä alle 30 °C.
- Avatun pussin 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, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä käyttöä edeltävä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa.