

## **VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot**

### **VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä**

Tsoledronihappo 5 mg/100 ml liuksena kuuluu tyyppiä sisältävien bisfosfonaattien luokkaan ja vaikuttaa pääasiassa luuhun. Sitä käytetään vaihdevuodet ohittaneilla naisilla ja miehillä, joilla on osteoporoosi, steroidihoidon aiheuttama osteoporoosi tai Pagetin luutauti aikuisilla.

#### **Osteoporoosi**

Osteoporoosi on sairaus, jossa luut ohenevat ja heikenevät. Se on yleinen naisilla vaihdevuosien jälkeen, mutta sitä esiintyy myös miehillä. Vaihdevuosien aikana naisen munasarjat lakkaavat tuottamasta naishormoni estrogeeniä, joka ylläpitää luiden kuntoa. Vaihdevuosien jälkeen luukudoksen määrä vähenee ja luut heikenevät ja murtuvat herkemmin. Miehet ja naiset voivat sairastua osteoporoosiin myös pitkäaikaisen steroidien käytön seurauksena, koska se vaikuttaa luiden vahvuuteen. Alentuneet kiertävien sukuhormonien, pääasiassa androgeeneiksi muuntuvien estrogeenien, tasot ovat myös miehillä havaittuun hitaampaan luukudoksen vähenemiseen vaikuttava tekijä. Tsoledronihappoinfuusio vahvistaa luuta ja vähentää murtumisherkkyyttä sekä miehillä että naisilla.

Tsoledronihappoinfuusiota käytetään myös potilailla, joilta on hiljattain murtunut lonkka vähäisen trauman, kuten kaatumisen, seurauksena ja joilla on siksi riski saada lisää luunmurtumia.

#### **Pagetin luutauti**

Vanhaa luuta poistuu ja korvautuu uudella luuaineksella, mikä on normaalia. Se on luun uudelleen muotoutumiseksi kutsuttu prosessi. Pagetin luutaudissa luun uudelleen muotoutuminen on liian nopeaa ja uusi luu muotoutuu epäjärjestykseen, minkä vuoksi se on normaalia luuta heikompaa. Ellei tautia hoideta, luut voivat epämuodostua, aiheuttaa kipua ja murtua. Tsoledronihappoinfuusio toimii palauttamalla uudelleen muotoutumisen prosessin normaaliksi, pitäen muodostuvan luun normaalina ja palauttaen siten luun vahvuuden.

### **VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä**

Koska tämä on injektion suppeaa käyttöä, tutkimuksia ei ole suoritettu vaan tässä annetaan vain tiedot julkaistuista lähteistä.

Osteoporoosille on tyypillistä matala luun mineraalitiheys ja heikko laatu, jotka heikentävät luun vahvuutta ja lisäävät murtumariskiä. Tsoledronihappo vähentää murtumia (lonkan ja nikamien sekä muiden kuin nikamien osteoporoosimurtumia).

Vuosittaisena 15 minuutin suonensisäisenä infuusiona annostellun 5 mg:n tsoledronihapon on plasebokontrolloidussa tutkimuksessa osoitettu vähentävän nikamamurtumien, lonkkamurtumien ja muiden murtumien riskiä postmenopausaalista osteoporoosia sairastavilla naisilla. Satunnaistetussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa lääke vähensi uusien kliinisten murtumien riskiä ja paransi eloonjäämistä naisilla ja miehillä, joilla oli kirurgisesti korjattu vähäisen trauman aiheuttama lonkkamurtuma.

Tsoledronihapon teho ja turvallisuus osteoporoosia tai hypogonadismiin (sukupuolirauhasten vajaatoimintaan liittyvään epänormaaliin tilaan) liittyvää merkittävää osteoporoosia sairastavilla miehillä arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 302 miestä. Vuosittainen tsoledronihappoinfuusio ei ollut vähemmän tehokas kuin vakiohoitona suun kautta annettava viikoittainen bisfosfonaatti arvioituna lannerangan luun mineraalitiheyden (BMD) perusteella. Miehet ja naiset voivat sairastua osteoporoosiin myös pitkäaikaisen steroidien käytön seurauksena, koska se vaikuttaa luiden vahvuuteen. Tsoledronihappoa parantaa luun mineraalitiheyttä.

Tsoledronihapon teho ja turvallisuus steroidien aiheuttaman osteoporoosin ehkäisyssä ja hoidossa arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 833 miestä ja naista. Tsoledronihappo näytti merkittävän keskimääräisen lisäyksen lannerangan luun mineraalitiheydessä.

Tsoledronihappoa tutkittiin mies- ja naispotilailla Pagetin luutaudissa. Molemmista tutkimuksissa tsoledronihappo näytti paremman ja nopeamman hoitovasteen verrattuna risedronaattiin ja palautti useammille potilaille normaalit luun uusiutumistasot, minkä osoittivat luun muodostumisen ja resorptioon biokemikaaliset markerit.

### VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Testattava tuote oli infuusion suonensisäinen vesiliuos, joka muistuttaa vertailutuote Aclastan 5 mg/100 ml:n infuusioliuosta.

### VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

<b>Tärkeät tunnistetut riskit</b>		
<b>Riski</b>	<b>Mitä tiedetään</b>	<b>Ehkäistävyys</b>
<b>Munuaisten toimintahäiriö (Munuaisten toiminnan heikkeneminen)</b>	Tsoledronihappo on vasta-aiheinen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min sekä potilailla, joilla on havaittu akuutti munuaisten toiminnan heikkeneminen. Tsoledronihappoa on käytettävä varovasti potilailla, joilla on krooninen munuaisten toiminnan heikkeneminen. Akuuttia munuaisten toiminnan heikkenemistä, myös munuaisten vajaatoimintaa, on havaittu tsoledronihapon antamisen jälkeen, etenkin potilailla, jotka ovat iäkkäitä tai joilla on jo munuaisten heikentymistä, samanaikaisia nefrotoksisia lääkityksiä, samanaikainen diureettihoito tai vaikea nestehukka ennen tsoledronihapon antamista tai sen jälkeen. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ARF) on havaittu potilailla yhden antokerran jälkeen.	Kreatiniinipuhdistuma on laskettava todellisen ruumiinpainon perusteella ennen jokaista tsoledronihapon antamista. Jos potilashistoria tai fyysiset merkit viittaavat nestehukkaan, tsoledronihappohoito on keskeytettävä kunnes on päästy normovolemiseen tilaan. Riskiryhmäpotilaiden kreatiinipuhdistumaa seurattava väliajoin. Iäkkäiden ja diureettihoitoa saavien potilaiden nestetasapaino on arvioitava ja heitä on nesteytettävä riittävästi ennen tsoledronihapon antamista. Tsoledronihappoa on käytettävä varovasti yhdessä muiden nefrotoksisten lääkkeiden kanssa. Kreatiniinipuhdistuman seuranta tulisi harkita potilailla, jotka ovat munuaisten vajaatoiminnan suhteen riskiryhmässä ja jotka saavat samanaikaista pääasiassa munuaisten erittämää lääkitystä. Yhden tsoledronihappoannoksen ei pitäisi ylittää 5 mg:aa, ja infuusion pitäisi kestää vähintään 15 minuuttia.

<p><b>Leukaluun osteonekroosi (Leuan osteonekroosi)</b></p>	<p>Leuan osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaateilla, myös tsoledronihapolla, hoidetuilla potilailla. Useimmat tapaukset ovat olleet suonensisäisiä bisfosfonaatteja hampaiden hoitoon saaneille syöpäpotilailla. Joitakin tapauksia on ollut postmenopausaalista osteoporoosia sairastavilla potilailla, joita on hoidettu suun kautta tai suonensisäisesti bisfosfonaateilla. Leuan osteonekroosin bisfosfonaattihoidon aikana saaneilla potilailla hammaskirurgia saattaa pahentaa sairautta. Hammastoimenpiteitä tarvitsevien potilaiden osalta ei ole saatavana tietoja siitä, vähentääkö bisfosfonaattihoidon lopettaminen leuan osteonekroosin riskiä.</p>	<p>Ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista sen määrääjän pitäisi suorittaa vakiotoimenpiteenä suun tutkimus. Hammastarkastusta ja asianmukaista ennaltaehkäisevää hammashoitoa on harkittava ennen sellaisten potilaiden bisfosfonaattihoidoa, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidilääkitys, huono suuhygienia, olemassa oleva hammassairaus tai -infektio, anemia, koagulopatia). Hoidon aikana potilaan pitäisi välttää invasiivisia hammastoimenpiteitä, jos hänellä on samanaikaisia riskitekijöitä.</p>
<p><b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b></p>	<p>Tsoledronihappo liittyy akuutin vaiheen reaktion oireita ja merkkejä, joita ovat lihassärky, kuume, väsymys, nivelsärky, kipu, vilunväristykset, päänsärky, flunssaoireet, huonovointisuus ja selkäkipu. Oireiden alkamisaika on <math>\leq 3</math> päivää tsoledronihappoinfuusiosta. Reaktiota sanotaan myös flunssan kaltaisiksi tai annoksen jälkeisiksi oireiksi.</p>	<p>Hoito on aloitettava yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella.</p>

<p><b>Kalsiuminpuutos veressä (hypokalsemia)</b></p>	<p>Olemassa olevaa hypokalsemiaa on hoidettava riittävällä kalsiumin ja D-vitamiinin saannilla ennen tsoledronihappohoidon antamista. Lisääntynyt luun uusiutuminen on Pagetin luutaudin oire. Koska tsoledronihappo alkaa nopeasti vaikuttaa luun uusiutumiseen, potilaalle saattaa kehittyä ohimenevä ja joskus oireileva hypokalsemia. Se on suurimmillaan yleensä ensimmäisten 10 päivän aikana tsoledronihappoinfuusiosta. Osteoporoosin kliinisissä tutkimuksissa noin 0,2 %:lla potilaista seerumin kalsiumtasot alenivat merkitsevästi (alle 1,87 mmol:iin) tsoledronihapon antamisen jälkeen. Oireilevia hypokalsemiatapauksia ei ole havaittu. Pagetin taudin tutkimuksissa havaittiin oireilevaa hypokalsemiaa noin 1 %:lla potilasta, joista kaikilla se parani.</p>	<p>Tavallisia hyperkalsemiaan liittyviä metabolisia parametrejä, esimerkiksi kalsiumin, fosfaatin ja magnesiumin seerumitasoja, pitäisi tarkkailla huolellisesti tsoledronihappohoidon aloittamisen jälkeen. Tsoledronihapon antamisen yhteydessä suositellaan riittävää kalsiumin ja D-vitamiinin saantia. Potilaille on kerrottava hypokalsemian oireista, ja heidän on oltava riittävässä kliinisessä tarkkailussa riskiaikana.</p>
<p><b>Silmiin liittyvät haittatapahtumat</b></p>	<p>Bisfosfonaateilla, myös tsoledronihapolla, hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sidekalvontulehdus-, värikalvontulehdus-, uveiitti- ja episkleriittitapauksia. Osteoporoositutkimuksissa värikalvontulehdus, uveiitti tai episkleriitti kehittyi alle 0,1-0,2 %:lle tsoledronihapolla ja alle 0-0,1 %:lle plasebolla hoidetuista potilaista. Seuraavia tapauksia on ilmoitettu: sidekalvontulehdus, värikalvontulehdus, iridosykliitti, uveiitti, episkleriitti, skleriitti ja silmäkuopan tulehdus/edeema.</p>	<p>Tarkkailua on harkittava hoidon aikana.</p>
<p><b>Allerginen reaktio (anafylaksia)</b></p>	<p>Suonensisäisen tsoledronihapon käytön yhteydessä on ilmoitettu allergisia reaktioita, muun muassa anafylaktinen reaktio/sokki, nokkosihottuma, angioedeema ja keuhkoputkien supistuminen.</p>	<p>Tarkkailua on harkittava hoidon aikana.</p>

## Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (myös mahdollisena riskinä pitämisen syy)
<b>Eteisvärinä</b>	<p>Yhdessä kolmivuotisessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa verrattiin kerran vuodessa annettavan 5 mg:n tsoledronihappoannoksen tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa, eteisvärinän kokonaisesiintyvyys oli 2,5 % (96 potilasta 3 862:sta) tsoledronihappoa 5 mg saaneilla potilailla ja 1,9 % (75 potilasta 3 852:sta) lumelääkettä saaneilla potilailla. Vakavien eteisvärinähaittatapahtumien esiintymistiheys oli 1,3 % (51 potilasta 3 862:sta) tsoledronihappoa 5 mg saaneilla potilailla ja 0,6 % (22 potilasta 3 852:sta) lumelääkettä saaneilla potilailla. Suurentuneen eteisvärinän esiintyvyyden taustamekanismia ei tunneta tämän yksittäisen kliinisen tutkimuksen perusteella.</p>
<b>Epätyypilliset reisiluun murtumat</b>	<p>Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, pääasiassa potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumausten yhteydessä tai ilman traumaata. Joillakin potilailla on kipua reidessä tai nivusissa viikkoja tai kuukausia aiemmin, jolloin usein havaitaan rasitusmurtumien kuvantamismuutoksia, ennen kuin nähdään täydellinen reisiluun murtuma. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma.</p> <p>Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.</p>
<b>Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset</b>	<p>Haittavaikutuksia on ilmoitettu vähintään 2 %:lla osteopeniaa sairastavista potilaista ja useammin kuin plasebokontrollipotilailla. Myös tsoledronihappoa (yksittäisenä 5 mg:n suonensisäisenä infuusiona) saavilla Pagetin tautia sairastavilla potilailla on ilmoitettu pahoinvointia, ripulia, oksentelua, dyspepsiaa, vatsakipua, ummetusta, vatsavaivoja ja vatsan turvotusta.</p>
<b>Lääkitysvirhe</b>	<p>Kliininen kokemus akuutista tsoledronihapon yliannostuksesta on niukkaa. Enintään 48 mg:n tsoledronihappoannosten antamista virheellisesti on ilmoitettu. Potilaita, jotka ovat saaneet suositeltua suurempia annoksia, on seurattava tarkasti, koska munuaisten toiminnan heikkenemistä (mukaan lukien munuaisten vajaatoimintaa) ja seerumin elektrolyyttipoikkeavuuksia (kuten kalsiumin, fosforin ja magnesiumin) on havaittu. Hypokalsemiatapauksissa kalsiumglukonaatti-infuusioita on annettava kliinisen tilanteen vaatiessa.</p>
<b>Yhteisvaikutukset merkittävästi munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa, mukaan lukien parasetamoli ja asetaminofeeni</b>	<p>Koska tsoledronihappo on nefrotoksista, pamidronaattidinatriumia injektiona on käytettävä varovasti yhdessä muiden mahdollisesti nefrotoksisten lääkkeiden kanssa.</p>

### **Tärkeät puuttuvat tiedot**

<b>Riski</b>	<b>Mitä tiedetään</b>
<b>Käyttö raskauden ja imetyksen aikana</b>	Tsoledronihappoa ei saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Tsoledronihappo voi raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Tsoledronihapon erittymistä äidinmaitoon ei tunneta. Jos potilas tulee raskaaksi lääkkeen käytön aikana, hänelle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta haitasta. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä tsoledronihapon käytön aikana. Tsoledronihappo on vasta-aiheista imettävillä naisilla.
<b>Käyttö potilailla, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (Käyttö potilailla, joilla munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt)</b>	Tsoledronihappoa on käytettävä varovasti potilailla, joilla on krooninen munuaisten toiminnan heikkeneminen. Harvinaisissa tapauksissa potilas, jolla on ollut perussairautena keskivaikea tai vaikea munuaisten toiminnan heikkeneminen, on joutunut sairaalaan ja/tai dialyysiin tai kuollut. Tsoledronihappo voi aiheuttaa vakavia sivuvaikutuksia, mukaan lukien vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä. Harvinaisissa tapauksissa munuaisten vajaatoiminta on vaatinut dialyysiä tai potilas on kuollut, kun potilaalla on ollut olemassa oleva munuaisten toimintahäiriö tai muita riskitekijöitä, esimerkiksi korkea ikä, samanaikaisia nefrotoksisia lääkityksiä, samanaikainen diureettihoito tai nestehukka tsoledronihapon infuusion jälkeen. Riskiryhmäpotilaiden kreatiinipuhdistumaa seurattava väliajoin. Tsoledronihappoa on käytettävä varovasti yhdessä muiden nefrotoksisten lääkkeiden kanssa. Kreatiinipuhdistuman seuranta tulisi harkita potilailla, jotka ovat munuaisten vajaatoiminnan suhteen riskiryhmässä ja jotka saavat samanaikaista pääasiassa munuaisten erittämää lääkitystä.

### **VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi**

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Tsoledronihapon 5 mg/100 ml liuoksen yhteenveto tuotetiedoista ja pakkausseloste on esitetty liitteessä 2. Lisäksi opetusmateriaali, johon kuuluu lääkärin muistilista ja potilasopas, esitetään kuten liitteessä 3. Näiden materiaalien avulla lääkäri voi määrätä tsoledronihappoa 5 mg/100 ml osteoporoosia sairastaville ja muille potilaille. Ne toimivat tärkeät turvallisuustiedot sisältävänä oppaana, jota tarvitaan ennen tsoledronihapon 5 mg/100 ml infuusioliuoksen käyttöä ja käytön aikana.

#### **VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen**

Ei oleellinen

#### **VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**

Ei oleellinen