

Liite I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zoledronic acid SUN 5 mg infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin pullo, jossa on 100 ml liuosta, sisältää 5 mg vedetöntä tsoledronihappoa (monohydraattina).

Yksi millilitra (ml) liuosta sisältää 0,05 mg vedetöntä tsoledronihappoa, joka vastaa 0,0533 mg tsoledronihappomonohydraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Natrium. Yksi injektio-pullo sisältää <1 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos, jonka pH on välillä 6,00-7,00 ja osmolaliteetti välillä 260-340 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pagetin luutaudin hoito aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaat on nesteytettävä kunnolla ennen tsoledronihapon antoa. Tämä on erityisen tärkeää iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) tai diureettihoitoa saavilla potilailla.

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

Pagetin tauti

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tsoledronihappo on vasta-aiheinen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 35 ml/min (ks. kohta 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 ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Tietoja valmisteen käytöstä alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole saatavilla. Saatavissa olevat tiedot 5–17-vuotiaiden lasten hoidosta on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Laskimoon.

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

Pakkausseloste ja muistutuskortti potilaalle tulee antaa potilaille, joita hoidetaan Zoledronic acid SUN -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

Tsoledronihappo on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 35 ml/min) sairastaville potilaille, koska käyttöön tällä populaatiolla liittyy suurentunut munuaisten toimintahäiriöiden riski.

Heikentynyttä munuaisten toimintaa on todettu tsoledronihappo-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8), erityisesti niillä potilailla, joilla on esiintynyt munuaisten toimintahäiriöitä tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkeaineiden tai diureettien samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5), tai joilla on esiintynyt kuivumista tsoledronihappo-hoidon jälkeen. Potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintaa yhden antokerran jälkeen. 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 tsoledronihappoa-annosta.
- Ohimenevä seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
- Seerumin kreatiniinipitoisuuden seuranta tulisi harkita korkean riskin potilailla.
- Tsoledronihappoa tulee käyttää varoen samanaikaisesti muiden munuaistoimintaa mahdollisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).
- Potilaiden, erityisesti vanhuspotilaiden ja niiden, jotka saavat diureetteja, tulee olla asianmukaisesti nesteytettyjä ennen tsoledronihappo-hoidon aloittamista.
- Tsoledronihapon kerta-annoksen ei tule ylittää 5 mg:a ja infuusion tulee kestää vähintään 15 minuuttia (ks. kohta 4.2).

Hypokalsemia

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

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

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

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

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

Leuan osteonekroosi (ONJ)

Leuan osteonekroosia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet tsoledronihappoa 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 tsoledronihappo -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, infektiot), 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 osteonekroosia

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 infektiot tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa osteoporoosiin. Tällaisia poikkeavia 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 rasisuurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bisfosfonaattihoidoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvioon ajaksi, ja keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

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

Akuutin vaiheen reaktiot

Akuutin vaiheen reaktioita tai annostelun jälkeisiä oireita, kuten kuumetta, lihaskipua, flunssan kaltaisia oireita, nivelkipua ja päänsärkyä, on havaittu. Suurin osa oireista ilmeni kolmen päivän kuluessa tsoledronihapon annosta.

Akuutin vaiheen reaktiot voivat joskus olla vakavia tai kestoaltaan pitkäkestoisia. Annostelun jälkeisten oireiden ilmaantuvuutta voi vähentää antamalla potilaalle parasetamolia tai ibuprofeenia pian tsoledronihapon annon jälkeen. On myös suositeltavaa siirtää hoitoa, jos potilas on kliinisesti epävakaa akuutin lääketieteellisen syyn vuoksi, ja akuutin vaiheen reaktiot voisivat olla ongelmallisia (ks. kohta 4.8).

Yleistä

Syöpäindikaatioita varten on olemassa muita valmisteita, jotka sisältävät tsoledronihappoa vaikuttavana aineenaan. Zoledronic acid SUN 5 mg infuusioneste, liuos-hoitoa saavia potilaita ei samanaikaisesti saa hoitaa edellä mainitun kaltaisilla valmisteilla eikä millään muulla bisfosfonaatilla, sillä tällaisten aineiden yhdistelmien vaikutuksia ei tunneta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annoksessa eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tsoledronihappoa ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tsoledronihapon mahdollista haitallista vaikutusta vanhempien ja F1 -sukupolven hedelmällisyyteen arvioitiin rotilla. Tämä johti liioiteltuun farmakologiseen vaikutukseen, jonka katsotaan liittyvän valmisteen aiheuttamaan, luuston kalsiumin vaihtuvuuden estosta johtuvaan tiineen rotan hypokalsemiaan, joka on bisfosfonaattien luokkavaikutus, sekä dystokiaan että ennenaikaiseen tutkimuksen lopetukseen. Niinpä näiden tulosten perusteella ei voida määrittää tsoledronihapon todellista vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisissä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 haittavaikutusten ilmaantuvuudet ensimmäisen tsoledronihappo -annoksen yhteydessä olivat: kuume (17,1 %), lihaskipu (7,8 %), influenssankaltainen sairaus t (6,7 %), nivelkipu (4,8 %) ja päänsärky (5,1 %), katso ”akuutin vaiheen reaktiot” alla.

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

<i>Infektiot</i>	Melko harvinaiset:	Influenssa, nenänielun tulehdus
<i>Veri ja imukudos</i>	Melko harvinaiset:	Anemia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Tuntematon**	Yliherkkyysoireet, mm. harvinaisissa tapauksissa bronkospasmi, nokkosihottuma ja angioödeema ja hyvin harvinaisissa tapauksissa anafylaktinen reaktio / sokki
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Yleiset: Melko harvinaiset:	Hypokalsemia* * Ruokahalun heikentyminen

	Harvinainen	Hypofosfatemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Melko harvinaiset:	Unettomuus
<i>Hermosto</i>	Yleiset: Melko harvinaiset:	Päänsärky, heitehuimaus Letargia, parestesiat, uneliaisuus, vapina, pyörtyminen, makuhäiriö
<i>Silmät</i>	Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinaiset: Tuntematon**	Silmän verekyys Sidekalvotulehdus, silmäkipu Uveiitti (suonikalvoston tulehdus), episkleriitti, värikalvotulehdus Skleriitti ja parophthalmia (silmää ympäröivän sidekudoksen tulehdus)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Melko harvinaiset:	Kiertohuimaus
<i>Sydän</i>	Yleinen: Melko harvinaiset:	Eteisvärinä Sydämentykytytys
<i>Verisuonisto</i>	Melko harvinaiset: Tuntematon**	Hypertensio, punastuminen Hypotensio (joillakin potilailla oli taustalla olevia riskitekijöitä)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Melko harvinaiset:	Yskä, hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleiset: Melko harvinaiset:	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli Dyspepsia, ylävatsakipu, vatsakipu, refluksiesofagiitti, ummetus, suun kuivuminen, ruokatorvitulehdus, hammassärky, mahatulehdus [#]
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Melko harvinaiset:	Ihottuma, voimakas hikoilu, kutina, punoitus
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleiset: Melko harvinaiset: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon**	Lihaskipu, nivelkipu, luukipu, selkäkipu, raajakipu Niskakipu, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys, nivelturvotus, lihaskouristukset, tuki- ja liikuntaelimestön rintakipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus, lihasheikkous Epättyypilliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat [†] (bisfosfonaattien luokkavaikutus) Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus) Leuan osteonekroosi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Melko harvinaiset: Tuntematon**	Veren kreatiniiniarvojen kohoaminen, tiheä virtsaisuus (pollakisuria), proteinuria Munuaisten toiminnan heikkeneminen. Dialyysiä vaativaa tai kuolemaan johtaneita munuaisten toimintahäiriöitä on esiintynyt harvoin niillä potilailla, jotka sairastavat

		munuaistautia tai joilla on muita riskitekijöitä, kuten korkea ikä, munuaistoksisten lääkkeiden tai diureettien samanaikainen käyttö, tai joilla on esiintynyt kuivumista infuusion annon jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.8 luokkavaikutukset)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
	Hyvin yleiset:	Kuume
	Yleiset:	Influenssankaltainen sairaus, vilunväreet, väsymys, heikotus, kipu, huonovointisuus, infuusiokohdan reaktio
	Melko harvinaiset:	Ääreisosien turvotus, jano, akuutin vaiheen reaktio, ei-sydänperäinen rintakipu
	Tuntematon**	Kuivuminen liittyen akuutin vaiheen reaktioihin (annostelun jälkeisiin oireisiin, kuten kuumeeseen, oksenteluun ja ripuliin)
<i>Tutkimukset</i>		
	Yleiset:	C-reaktiivisen proteiinin kohoaminen
	Melko harvinaiset:	Alentunut kalsiumpitoisuus

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

Luokkavaikutukset:

Munuaisten vajaatoiminta

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

Hypokalsemia

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 tsoledronihappolla hoidetuista potilaista eräässä laajassa kliinisessä tutkimuksessa verrattuna Pagetin luutauti – tutkimusten 21 %:in. Seuraavien infuusioiden yhteydessä hypokalsemian esiintyvyys oli paljon pienempi.

Kaikki Pagetin luutautitutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat asianmukaista D-vitamiinilisää ja kalsiumlisää (ks. myös 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 7736 potilasta, todettiin leuan osteonekroosia yhdellä tsoledronihappo -hoitoa saaneella potilaalla ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla. Leuan osteonekroositapauksia on raportoitu tsoledronihapon markkinoille tulon jälkeen.

Akuutin vaiheen reaktiot

Kokonaisprosenttiosuudet potilaista, joilla raportoitiin akuutin vaiheen reaktioita tai annostelun jälkeisiä oireita (sisältäen vakavat tapaukset) tsoledronihapon annostelun jälkeen ovat seuraavat (yleisyydet perustuvat tutkimukseen, jossa hoidettiin vaihdevuosien jälkeistä osteoporoosia): kuume (18,1 %), lihaskipu (9,4 %), flunssan kaltaiset oireet (7,8 %), nivelkipu (6,8 %) ja päänsärky (6,5 %). Suurin osa näistä akuutin vaiheen reaktioista ilmaantui kolmen vuorokauden kuluessa tsoledronihapon annosta. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita ja ne hävisivät kolmen vuorokauden kuluessa ilmaantumistaan. Näiden haittojen ilmaantuvuus väheni seuraavien vuosittaisten tsoledronihappo-annosten yhteydessä. Pienemmässä tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia ehkäisevää estohoitoa (ks. kohta 4.4), hoidon jälkeisiä haittavaikutuksia esiintyi harvemmin (19,5 %:lla ensimmäisen infuusion, 10,4 %:lla toisen infuusion ja 10,7 %:lla kolmannen infuusion jälkeen).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bisfosfonaattien selektiivinen luuvaikutus perustuu niiden voimakkaaseen affiniteettiin mineralisoituneeseen luuhun.

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

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

Kliininen teho Pagetin luutaudin hoidossa

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin 5–17-vuotiaita pediatria potilaita, joita hoidettiin glukokortikoideilla ja joilla oli alentunut luun mineraalitiheys (lannerangan luuntiheyden Z-arvo -0,5 tai vähemmän) ja pienienergiainen murtuma / luun haurastumiseen liittyvä murtuma. Tutkimuksessa satunnaistettuun potilasjoukkoon (ITT populaatio) kuului potilaita, jotka sairastivat reumatautien useita eri alatyyppejä, tulehduksellista suolistosairautta tai Duchennen lihasdystrofiaa. Tutkimus suunniteltiin tehtäväksi 92 potilaalla, mutta vain 34 potilasta osallistui tutkimukseen ja satunnaistettiin saamaan yhden vuoden ajan joko tsoledronihappoa infuusiona laskimoon kahdesti vuodessa annoksella 0,05 mg/kg (korkeintaan 5 mg) tai vastaavaa lumelääkettä. Kaikkien potilaiden täytyi saada taustahoitona D-vitamiinia ja kalsiumia.

Tsoledronihapon anto infuusiona johti lannerangan luuntiheyden Z-arvon suurenemiseen lähtötilanteesta (pienimpien neliösummien (LS) eron keskiarvo 0,41) 12 kuukauden kohdalla verrattuna lumelääkkeeseen (95 % lv 0,02; 0,81; 18 potilasta tsoledronihapporyhmässä ja 16 potilasta lumeryhmässä). 12 kk kohdalla havaittiin tsoledronihapporyhmässä luun aineenvaihdunnan kolmen merkkiaineen (P1NP, BSAP, NTX) arvon pienentyneen tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,05$) verrattuna lumelääkeryhmään. Luun kokonaismineraalisällössä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia tsoledronihappoa saaneiden potilaiden ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä 6 ja 12 kk kohdalla. Lannerangan luuntiheyden Z-arvoon kohdistuvaa vaikutusta ei todettu 6 hoitokuukauden kohdalla. Ei ole selvää näyttöä siitä, että luuntiheyden muutoksilla olisi yhteys murtumien ehkäisyyn lapsilla, joiden luusto kasvaa.

Tsoledronihappoa saaneessa ryhmässä ei todettu uusia nikamamurtumia, kun taas lumeryhmässä todettiin kaksi uutta murtumaa.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia tsoledronihappoinfuusion jälkeen olivat nivelkipu (28 %), kuume (22 %), oksentelu (22 %), päänsärky (22 %), pahoinvointi (17 %), lihaskipu (17 %), kipu (17 %), ripuli (11 %) ja hypokalsemia (11 %).

Tsoledronihapporyhmässä useampi potilas ilmoitti vakavia haittatapahtumia (5 potilasta [27,8 %]) kuin lumelääkeryhmässä (1 potilas [6,3 %]).

Yllä mainitun päätutkimuksen 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa ei havaittu uusia kliinisiä murtumia. Kahdella potilaalla, yksi kummastakin päätutkimuksen hoitoryhmistä (tsoledronihapporyhmä: 1/9, 11,1 % ja lumelääkeryhmä: 1/14, 7,1 %), oli kuitenkin uusia morfometrisiä nikamamurtumia. Uusia turvallisuuslöydöksiä ei ollut.

Tämän tutkimuksen perusteella ei pystytä päättelemään pitkän aikavälin turvallisuustietoa tästä potilaspopulaatiosta.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset tsoledronihapon käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa Pagetin luutaudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Laskimoon annettu tsoledronihappo eliminoituu kolmivaiheisesti: se poistuu systeemisestä verenkierrosta nopeasti kahdessa vaiheessa; puoliintumisajat ovat $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tuntia. Tätä seuraa pitkä eliminaatiojakso ja terminaalinen puoliintumisaika $t_{1/2\beta}$ 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 tunnin aikana 39 ± 16 % annoksesta erittyy virtsaan ja loppu sitoutuu lähinnä luukudokseen. Tämä luuhun sitoutuminen on yhteinen ominaisuus kaikille bisfosfonaateille ja on oletettavasti seurausta siitä, että ne ovat rakenteellisesti pyrofosfaatinanalogeja. Kuten muutkin bisfosfonaatit, tsoledronihappo sitoutuu luuhun hyvin pitkäksi aikaa. Luukudoksesta se vapautuu erittäin hitaasti takaisin systeemiseen verenkiertoon ja eliminoituu munuaisten kautta. Elimistön kokonaispuhdistuma on annoksesta riippumatta $5,04 \pm 2,5$ l/h, eikä sukupuoli, ikä, rotu tai paino vaikuta siihen. Tsoledronihapon plasman puhdistuman vaihtelu yksilöiden kesken oli 36 % ja yksilön sisällä 34 %. Infuusioajan pidentäminen 5 minuutista 15 minuuttiin pienensi tsoledronihappopitoisuutta 30 % infuusion lopussa, mutta ei vaikuttanut plasman AUC:hen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole tehty tsoledronihapolla. Koska tsoledronihapon metaboloitumista ei tapahdu ihmisillä ja aineella on todettu olevan vähän tai ei lainkaan tehoa suoraan vaikuttavana ja/tai 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 tsoledronihappo pitoisuudesta. Tästä syystä runsaasti proteiineihin sitoutuvien lääkeaineiden syrjäytymisestä johtuvat yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä.

Erityisryhmät (ks. kohta 4.2)

Munuaisten vajaatoiminta

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

Subkrooninen ja krooninen toksisuus

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

Pitkään toistuva annostus kumulatiivisilla altistuksilla, jotka riittävästi ylittivät ihmisille tarkoitetun enimmäisannoksen, aiheutti toksikologisia vaikutuksia muissa elimissä, maha-suolikanava, maksa ja infuusiokohta mukaan lukien. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Yleisin havainto tutkimuksissa toistuvilla annoksilla oli primaarin hohkaluun lisääntyminen kasvavien eläinten pitkien luiden 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 (E421)
Natriumsitraatti (E331)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton pullo: 2 vuotta

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 2°C - 8°C.
Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä välittömästi, säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2°C - 8°C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Zoledronic acid SUN 5 mg infuusioneste, liuos, on täytetty 100 ml tyyppin I värittömään lasiseen injektiopulloon, jossa on harmaa klorobutyylimuovipäällystä, joka on suljettu alumiininapsautustiivisteellä.

Tsoledronihappoa toimitetaan yhden pullon yksikköpakkauksissa tai kerrannaispakkauksissa, jotka sisältävät 5 pakkausta, joista jokainen sisältää yhden pullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

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

Käännetty ripustinetiketti

Etiketissä on upotettu irrotettava reuna, jota voidaan käyttää ripustimena.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr. 30686

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.11.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.05.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.10.2020