

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml konsentrat inneholder 0,8 mg zoledronsyre (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologiske frakturer, ryggmargskompresjon, ved stråling av eller kirurgi i skjelettet, eller tumorindusert hyperkalsemi) hos voksne pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet.
- Behandling av voksne pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zoledronsyre Hospira skal kun forskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater. Pasienter som behandles med zoledronsyre skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

Dosering

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet

Voksne og eldre personer

Anbefalt dose til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet er 4 mg zoledronsyre hver 3. til 4. uke.

Pasienter bør også få peroralt kalsiumtilskudd på 500 mg og 400 IE vitamin D daglig.

Ved avgjørelsen om å behandle pasienter med skjelettmetastaser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, bør det tas i betraktning at behandlingseffekten inntreer først etter 2-3 måneder.

Behandling av TIH

Voksne og eldre personer

Anbefalt dose ved hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium $\geq 12,0$ mg/dl eller 3,0 mmol/liter) er en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

TIH:

Zoledronsyrebehandling hos TIH-pasienter som samtidig har alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør kun vurderes etter en nytte/risikovurdering av behandlingen. Pasienter med serumkreatinin >400 mikromol/liter eller $>4,5$ mg/dl ble ekskludert fra kliniske studier. Dosejustering er ikke nødvendig hos TIH-pasienter med serumkreatinin <400 mikromol/liter eller $<4,5$ mg/dl (se pkt. 4.4).

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet:

Serumkreatinin og kreatininclearance (CL_{Cr}) bør bestemmes når behandling med zoledronsyre initieres hos pasienter med multippelt myelom eller metastatiske skjelettlesjoner fra solide tumorer. CL_{Cr} beregnes ut fra serumkreatinin ved å bruke Cockcroft-Gault-formelen. Zoledronsyre anbefales ikke hos pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er i denne gruppen definert som $CL_{Cr} <30$ ml/minutt. Pasienter med serumkreatinin >265 mikromol/liter eller $>3,0$ mg/dl ble ekskludert i kliniske studier med zoledronsyre.

Følgende dose zoledronsyre anbefales hos pasienter med skjelettmetastaser og som samtidig har lett til moderat nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres definert som $CL_{Cr} 30-60$ ml/minutt hos denne gruppen (se også pkt. 4.4):

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/minutt)	Anbefalt dose zoledronsyre*
>60	4,0 mg zoledronsyre
50–60	3,5 mg* zoledronsyre
40–49	3,3 mg* zoledronsyre
30–39	3,0 mg* zoledronsyre

*Doser er beregnet ut fra ønsket AUC på 0,66 (mg \times timer/liter) ($CL_{Cr}=75$ ml/minutt). De lavere dosene for pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes å gi samme AUC som observert hos pasienter med kreatininclearance på 75 ml/minutt.

Etter at behandling er initiert bør serumkreatinin måles før hver dose zoledronsyre, og behandlingen bør holdes tilbake hvis nyrefunksjonen forverres. I de kliniske studiene ble forverring av nyrefunksjonen definert som følger:

- Hos pasienter med normal serumkreatinin ved behandlingsstart ($<1,4$ mg/dl eller <124 mikromol/liter), en økning på 0,5 mg/dl eller 44 mikromol/liter.
- Hos pasienter med unormal serumkreatinin ved behandlingsstart ($>1,4$ mg/dl eller >124 mikromol/liter), en økning på 1,0 mg/dl eller 88 mikromol/liter.

Kun når kreatininnivåene gikk tilbake og lå innenfor en økning på 10 % av verdien ved behandlingsstart, ble zoledronsyrebehandlingen gjenopptatt i de kliniske studiene (se pkt. 4.4). Behandlingen med zoledronsyre bør gjenopptas med samme dose som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av zoledronsyre hos barn i alderen 1-17 år er ikke fastslått. Tilgjengelige data per i dag er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zoledronsyre Hospira ytterligere fortynnet i 100 ml (se pkt. 6.6), skal gis som én enkelt intravenøs infusjon. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter.

Redusert dosering med zoledronsyre anbefales hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se avsnittet "Dosering" over og pkt. 4.4).

Instruksjoner for tilberedning av lavere doser Zoledronsyre Hospira

Trekk opp nødvendig volum av konsentratet som følger:

- 4,4 ml til dose på 3,5 mg
- 4,1 ml til dose på 3,3 mg
- 3,8 ml til dose på 3,0 mg

Den opptrukne mengden konsentratet må fortynnes i 100 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml oppløsning. Dosen må gis som én enkel intravenøs infusjon over minst 15 minutter.

Zoledronsyre Hospira må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder divalente kationer, som f.eks. Ringer-laktat oppløsning, og skal administreres som én enkel intravenøs infusjon i en separat infusjonsslange.

Pasientene må være godt hydrerte før og etter administrering av Zoledronsyre Hospira.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene), andre bisfosfonater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Før administrering av zoledronsyre må pasientene vurderes for å sikre at de er tilstrekkelig hydrerte.

Hos pasienter med risiko for hjertesvikt bør overhydrering unngås.

Standard hyperkalsemi-relaterte metabolske parametre, som serumnivået av kalsium, fosfat og magnesium, bør overvåkes nøye etter oppstart av behandling med zoledronsyre. Hvis hypokalsemi, hypofosfæmi eller hypomagnesemi oppstår, kan det være nødvendig med tilleggsbehandling i en kort periode. Pasienter med ubehandlet hyperkalsemi har vanligvis en viss grad av nedsatt nyrefunksjon, og nøye overvåking av nyrefunksjonen bør derfor vurderes.

Det finnes andre legemidler med virkestoffet zoledronsyre for osteoporoseindikasjoner og behandling av Pagets beinsykdom. Pasienter som behandles med Zoledronsyre Hospira bør ikke samtidig behandles med slike legemidler eller noen andre bisfosfonater, da effekten av å kombinere disse

midlene ikke er kjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med TIH og tegn på forverring av nyrefunksjonen bør det vurderes nøye hvorvidt den potensielle fordelene med behandling med zoledronsyre oppveier risikoen.

Ved avgjørelsen om å behandle pasienter med skjelettmetastaser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, bør det tas i betraktning at behandlingseffekten inntreffer først etter 2–3 måneder.

Zoledronsyre er blitt forbundet med tilfeller av nedsatt nyrefunksjon. Faktorer som kan øke risikoen for forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, gjentatte behandlinger med zoledronsyre og andre bisfosfonater, samt bruk av andre nyretoksiske legemidler. Selv om risikoen reduseres ved å administrere zoledronsyre over 15 minutter, kan forverring av nyrefunksjonen fortsatt forekomme. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling til nyresvikt og dialyse er rapportert hos pasienter etter den første dosen eller etter én enkeltdose på 4 mg zoledronsyre. Økning i serumkreatinin kan også forekomme hos noen pasienter ved kronisk administrering av zoledronsyre i anbefalte doser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, men mindre hyppig.

Pasientenes serumkreatininnivå bør bestemmes før hver dose zoledronsyre. Lavere doser zoledronsyre anbefales ved initiering av behandling hos pasienter med skjelettmetastaser med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter som viser tegn til forverring av nyrefunksjonen under behandlingen, bør behandling med zoledronsyre holdes tilbake. Behandling med zoledronsyre bør kun gjenopptas når serumkreatinin igjen er innenfor 10 % av verdien ved behandlingsstart. Behandling med zoledronsyre bør gjenopptas med samme dose som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

Tatt i betraktning den potensielle innvirkningen zoledronsyre har på nyrefunksjonen, mangel på kliniske sikkerhetsdata hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (i kliniske studier definert som serumkreatinin ≥ 400 mikromol/liter eller $\geq 4,5$ mg/dl hos pasienter med TIH og som ≥ 265 mikromol/liter eller $\geq 3,0$ mg/dl hos pasienter med kreft og skjelettmetastaser) og kun begrensede farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (kreatininclearance < 30 ml/minutt), er bruk av zoledronsyre ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Da kun begrensede kliniske data er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan det ikke gis spesifikke anbefalinger for denne pasientgruppen.

Osteonekrose i kjeven

Sjeldne tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter som får zoledronsyre.

Hos pasienter med åpne bløtvevslesjoner i munnen bør behandlingsstart eller et nytt behandlingsforløp utsettes, med unntak av medisinske nødstilfeller. Før behandlingen med bisfosfonater startes, anbefales en passende tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør tas i betraktning ved individuell vurdering av risiko for utvikling av osteonekrose i kjeven:

- Effekten av bisfosfonatet (høyere risiko for svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrering) og akkumulert dose av bisfosfonater.
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking.
- Samtidige behandlinger: kjemoterapi, angiogenesehemmere (se pkt. 4.5), strålebehandling mot

- hode og nakke, kortikosteroider.
- Tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasiv tannbehandling (f.eks. tanntrekking) og dårlig tilpassede tannproteser

Ved behandling med zoledronsyre bør alle pasienter oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessig tannlegesjekk, og umiddelbart rapportere om eventuelle orale symptomer som dental mobilitet, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller væsker.

Invasiv tannbehandling bør kun utføres etter nøye vurdering under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling. Tannkirurgi kan forverre situasjonen hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven mens de behandles med bisfosfonater. Hos pasienter der tannbehandling er nødvendig foreligger det ingen data som antyder at seponering av bisfosfonatet reduserer risikoen for osteonekrose i kjeven. Behandlingsplanen til pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i osteonekrose i kjeven. Midlertidig seponering av zoledronsyrebehandlingen bør vurderes inntil tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er mulig.

Osteonekrose på andre anatomiske steder

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

I tillegg har det vært sporadiske rapporter av osteonekrose andre steder, inkludert hoftene og lårbenet. Dette har hovedsakelig vært hos voksne kreftpasienter behandlet med Zoledronic Acid Hospira.

Muskel- og skjelettsmerter

Etter markedsføring er det rapportert alvorlige, og i enkelte tilfeller funksjonsnedsettende smerter i skjelett, ledd og/eller i muskulatur hos pasienter som bruker zoledronsyre. Slike rapporter har imidlertid vært sjeldne. Tiden til symptomene inntraff varierte fra én dag til flere måneder etter behandlingsstart. De fleste pasientene opplevde lindring av symptomene etter at behandlingen ble avsluttet. En undergruppe fikk tilbakefall av symptomer når de gjenopptok behandlingen med zoledronsyre eller med et annet bisfosfonat.

Atypiske frakturer i lårbenet

Atypiske subtrochantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling mot osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene oppstår etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter får smerter i lår eller lyske som ofte er forbundet med røntgenbilder av tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de diagnostiseres med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturene er ofte bilaterale, derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskafet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet bør vurderes i påvente av en evaluering av pasienten, basert på en individuell nytte/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hoftene eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

Hypokalsemi

Hypokalsemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med zoledronsyre. Hjerterytmie og nevrologiske bivirkninger (inkludertkramper, hypoestesi og tetani) har blitt rapportert, sekundært til tilfeller av alvorlig hypokalsemi. Tilfeller av alvorlig hypokalsemi som krevde sykehusinnleggelse har blitt rapportert. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales når Zoledronsyre gis sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypokalsemi, ettersom de kan ha en synergistisk effekt som fører til alvorlig hypokalsemi (se pkt. 4.5). Serumkalsium skal måles, og hypokalsemi må korrigeres før behandling med zoledronsyre innledes. Pasientene skal få adekvat tilskudd av kalsium og vitamin D.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose, dvs. det er praktisk talt "natriumfritt."

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I kliniske studier ble zoledronsyre gitt samtidig med vanlig brukte legemidler mot kreft, diuretika, antibiotika og analgetika uten at det oppsto kliniske interaksjoner. Zoledronsyre viser ingen vesentlig binding til plasmaproteiner og hemmer ikke humane P450-enzymene *in vitro* (se pkt. 5.2), men ingen formelle kliniske interaksjonsstudier er utført.

Forsiktighet anbefales når bisfosfonater gis sammen med aminoglykosider, kalsitonin eller loop-diuretika, da disse legemidlene kan ha en additiv effekt som resulterer i et lavere serumkalsiumnivå i lengre perioder enn ønskelig (se pkt. 4.4).

Forsiktighet skal utvises når zoledronsyre brukes sammen med andre potensielt nyretoksiske legemidler. Det bør også rettes oppmerksomhet mot mulig utvikling av hypomagnesemi under behandlingen.

Hos pasienter med multippelt myelom kan risikoen for nedsatt nyrefunksjon øke når zoledronsyre brukes i kombinasjon med talidomid.

Forsiktighet skal utvises når Zoledronsyre Hospira gis sammen med antiangiogene legemidler, da en økt forekomst av ONJ er sett hos pasienter behandlet med disse legemidlene samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier med zoledronsyre hos dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ikke kjent. Zoledronsyre skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner skal rådes til å unngå graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i brystmelk hos mennesker. Zoledronsyre er kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3)

Fertilitet

Zoledronsyre ble undersøkt hos rotte med tanke på potensielt uønskede effekter på fertilitet hos foreldre og F1-generasjon. Dette resulterte i uttalte farmakologiske effekter, vurdert relatert til forbindelsens hemming av skjelettets kalsiummetabolisme, noe som medførte periparturient hypokalsemi, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystoki og tidlig avslutning av studien. Disse resultatene forhindret derfor et endelig svar på hvilken effekt zoledronsyre har på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger, slik som svimmelhet og somnolens kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av zoledronsyre ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

En akutfasereaksjon er hyppig rapportert i løpet av 3 dager etter administrering av zoledronsyre, med symptomer som omfatter skjelettsmerter, feber, fatigue, artralgi, myalgi, stivhet og artritt med påfølgende hevelse i leddene. Disse symptomene går vanligvis over i løpet av få dager (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

Viktige identifiserte risikoer ved bruk av zoledronsyre ved godkjent indikasjon er:

Nedsatt nyrefunksjon, osteonekrose i kjeven, osteonekrose i ytre øregang, akutfasereaksjon, hypokalsemi, atrieflimmer, anafylaksi, interstitiell lungesykdom. Hyppigheten for hver av disse identifiserte risikoene er vist i tabell 1.

Bivirkninger i tabellform

Følgende akkumulerte bivirkninger, listet i tabell 1, er registrert i kliniske studier og rapporter etter markedsføring, hovedsakelig fra kronisk behandling med 4 mg zoledronsyre:

Tabell 1

Bivirkningene er angitt etter frekvens, der de hyppigste er angitt først, ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Vanlige:	Anemi
Mindre vanlige:	Trombocytopeni, leukopeni
Sjeldne:	Pancytopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige:	Overfølsomhetsreaksjon
Sjeldne:	Angionevrotisk ødem
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Mindre vanlige:	Angst, søvnforstyrrelser
Sjeldne:	Forvirring
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesti, tremor, somnolens
Svært sjeldne:	Kramper, hypoestesi og tetani (sekundært til hypokalsemi)
<i>Øyesykdommer</i>	
Vanlige:	Konjunktivitt
Mindre vanlige:	Tåkesyn, skleritt og orbital betennelse
Sjeldne:	Uveitt
Svært sjeldne:	Episkleritt

<i>Hjertesykdommer</i>	
Mindre vanlige:	Hypertensjon, hypotensjon, atrieflimmer, hypotensjon som fører til synkope eller sirkulasjonskollaps
Sjeldne:	Bradykardi, hjertearytmi (sekundært til hypokalsemi)
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste, bronkokonstriksjon
Sjeldne:	Interstitiell lungesykdom
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige:	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt
Mindre vanlige:	Diaré, forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi, stomatitt, munntørhet
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Mindre vanlige:	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makuløst utslett), økt svetting
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige:	Skjelettsmerter, myalgi, artralgi, generell smerte
Mindre vanlige:	Muskelspaser, osteonekrose i kjeven
Svært sjeldne	Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater) og andre anatomiske steder inkludert lårben og hofte
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri
Sjeldne:	Ervervet Fanconis syndrom
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige:	Feber, influensalignende syndrom (inkludert fatigue, rigor, malaise og flushing)
Mindre vanlige:	Asteni, perifer ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerte, irritasjon, hevelse, indurasjon), brystsmerte, vektøkning, anafylaktisk reaksjon/sjokk, urtikaria
Sjeldne:	Artritt og hevelse i ledd som et symptom på en akutfasereaksjon
<i>Undersøkelser</i>	
Svært vanlige:	Hypofosfatemi
Vanlige:	Økt kreatinin og urea i blodet, hypokalsemi
Mindre vanlige:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sjeldne:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har blitt forbundet med rapporter om nedsatt nyrefunksjon. Det er gjort en samlet analyse av sikkerhetsdata fra studier ved bruk av zoledronsyre til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet. Analysen viste at hyppigheten av hendelser med nedsatt nyrefunksjon mistenkt relatert til zoledronsyre (bivirkninger) var som følger: multippelt myelom (3,2 %), prostatakreft (3,1 %), brystkreft (4,3 %), lungekreft og andre solide tumorer (3,2 %). Faktorer som kan øke potensialet for en forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, flere behandlingsrunder med zoledronsyre eller andre bisfosfonater samt samtidig bruk av nyretoksiske legemidler eller bruk av kortere infusjonstid enn det som er anbefalt per i dag. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling av nyresvikt og dialyse er rapportert hos pasienter etter første dose eller etter én enkelt dose på 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med legemidler som hemmer beinresorpsjon, slik som zoledronsyre (se pkt. 4.4). Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi og kortikosteroider og viste tegn på lokal infeksjon, inkludert osteomyelitt. De fleste tilfellene er rapportert hos kreftpasienter etter tanntrekking eller annen tannkirurgi.

Atrieflimmer

I en 3-årig, randomisert, dobbeltblind, kontrollert studie som evaluerte effekt og sikkerhet av 5 mg zoledronsyre gitt én gang årlig versus placebo ved behandling av postmenopausal osteoporose (PMO), var total forekomst av atrieflimmer 2,5 % (96 av 3862) og 1,9 % (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Hyppigheten av alvorlige bivirkninger i form av atrieflimmer var 1,3 % (51 av 3862) og 0,6 % (22 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Ubalansen observert i denne studien er ikke observert i andre kliniske studier med zoledronsyre, inkludert de med 4 mg zoledronsyre gitt til kreftpasienter hver 3. til 4. uke. Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer i denne ene kliniske studien er ikke kjent.

Akuttfasereaksjon

Denne bivirkningen omfatter en rekke symptomer som omfatter feber, myalgi, hodepine, smerter i ekstremitetene, kvalme, oppkast, diarè, artralgi og artritt med påfølgende hevelse i ledd. Symptomstart er ≤ 3 dager etter infusjon av zoledronsyre, og reaksjonen omtales også som “influensalignende” eller “post-dose”-symptomer.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Etter markedsføring er følgende bivirkninger rapportert (frekvens sjelden):

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet (klassebivirkning for bisfosfonater).

Bivirkninger relatert til hypokalsemi

Hypokalsemi er identifisert som en betydelig risiko med zoledronsyre for de godkjente indikasjonene. En gjennomgang av data fra både kliniske studier og tilfeller etter markedsføring gir tilstrekkelige bevis for en sammenheng mellom zoledronsyrebehandling, den rapporterte hendelsen hypokalsemi og den sekundære utviklingen av hjertearytmi. Videre er det bevis for en sammenheng mellom hypokalsemi og sekundære nevrologiske hendelser rapportert i disse tilfellene, inkludert: kramper, hypoestesi og tetani (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres **via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**.

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med akutt overdosering med zoledronsyre. Det er rapportert feilbruk av zoledronsyre med doser på inntil 48 mg. Pasienter som har fått høyere doser enn anbefalt (se pkt. 4.2), bør overvåkes nøye, fordi nedsatt nyrefunksjon (inkludert nyresvikt) og unormaliteter i serumelektrolytter (inkludert kalsium, fosfat og magnesium) er observert. Ved hypokalsemi bør infusjon av kalsiumglukonat gis når det er klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater,
ATC-kode: M05B A08

Zoledronsyre tilhører klassen bisfosfonater og har effekt hovedsakelig på skjelett. Det er en hemmer av osteoklastisk beinresorpsjon.

Bisfosfonatenes selektive effekt på skjelettet, er basert på deres høye affinitet til mineralisert bein, men den nøyaktige molekylære mekanismen som fører til hemming av osteoklastisk aktivitet er fortsatt uklar. I langtids dyrestudier hemmer zoledronsyre beinresorpsjon uten skadelig effekt på beindannelse, mineralisering eller skjelettets mekaniske egenskaper.

I tillegg til å være en potent hemmer av beinresorpsjon har zoledronsyre også flere antitumoregenskaper som kan bidra til dens samlede effekt i behandling av metastatisk skjelettsykdom. Følgende egenskaper er vist i prekliniske studier:

- *In vivo*: Hemming av osteoklastisk beinresorpsjon som endrer mikromiljøet i beinmargen og gjør det mindre stimulerende for kreftcellenes vekst, antiangiogen aktivitet og smertestillende aktivitet.
- *In vitro*: Hemming av osteoblastisk proliferasjon, direkte cytostatisk og proapoptotisk aktivitet på kreftcellene, synergistisk cytostatisk effekt med andre legemidler mot kreft, aktivitet som hindrer adhesjon/invasjon.

Resultater fra kliniske studier med forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet

Den første randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studien sammenlignet 4 mg zoledronsyre med placebo med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med prostatakreft. Zoledronsyre 4 mg ga en signifikant reduksjon av andelen pasienter som opplevde minst én skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med >5 måneder og redusert årlig insidens av hendelser per pasient, skjelettmorbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 36 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i gruppen som fikk 4 mg zoledronsyre sammenlignet med placebo. Pasienter som fikk 4 mg zoledronsyre rapporterte mindre økning i smerter sammenlignet med pasientene som fikk placebo, og disse forskjellene var signifikante ved 3, 9, 21 og 24 måneder. Av pasientene som fikk zoledronsyre 4 mg var det færre som fikk patologiske frakturer. Behandlingseffekten var mindre uttalt hos pasienter med blastiske lesjoner. Effekteresultater er vist i tabell 2.

I en annen studie, som inkluderte andre solide tumorer enn i bryst- eller prostatakreft, ga zoledronsyre 4 mg en signifikant reduksjon av andelen pasienter med en skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med >2 måneder og redusert skjelettmorbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 30,7 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i gruppen som fikk 4 mg zoledronsyre sammenlignet med placebo. Effekteresultater er vist i tabell 3.

Tabell 2: Effekteresultater (pasienter med prostatakrefte som fikk hormonbehandling)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling av skjelettet</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	38	49	17	25	26	33
p-verdi	0,028		0,052		0,119	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	488	321	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd	640
p-verdi	0,009		0,020		0,055	
Skjelettmorbiditetsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-verdi	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduksjon av multiple hendelser** (%)	36	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,002		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Tabell 3: Effekteresultater (andre solide tumorer enn bryst- eller prostatakrefte)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling av skjelettet</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	39	48	16	22	29	34
p-verdi	0,039		0,064		0,173	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	236	155	Ikke nådd	Ikke nådd	424	307
p-verdi	0,009		0,020		0,079	
Skjelettmorbiditetsrate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-verdi	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduksjon av multiple hendelser** (%)	30,7	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,003		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

I en tredje, randomisert, dobbeltblind, fase III-studie ble 4 mg zoledronsyre eller pamidronat 90 mg hver 3. til 4. uke sammenlignet hos pasienter med multippelt myelom eller brystkreft med minst én skjeletlesjon. Resultatene viste at 4 mg zoledronsyre hadde sammenlignbar effekt med pamidronat

90 mg med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser. Analyser av multiple hendelser viste en signifikant risikoreduksjon på 16 % hos pasienter som ble behandlet med 4 mg zoledronsyre sammenlignet med pasienter som ble behandlet med pamidronat. Effekteresultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4: Effekteresultater (pasienter med brystkreft og multippelt myelom)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling av skjelettet</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg	zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg	zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	48	52	37	39	19	24
p-verdi	0,198		0,653		0,037	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	376	356	Ikke nådd	714	Ikke nådd	Ikke nådd
p-verdi	0,151		0,672		0,026	
Skjelettmorbiditetsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-verdi	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduksjon av multiple hendelser** (%)	16	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,030		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

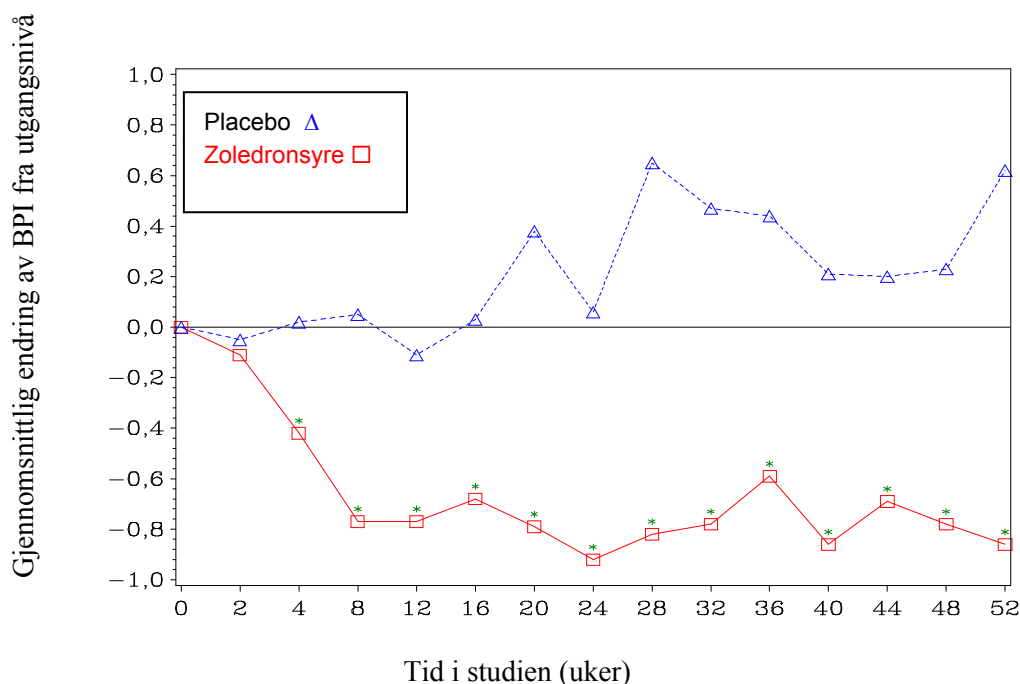
** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Zoledronsyre 4 mg ble også undersøkt i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie hos 228 pasienter med påviste skjelettmetastaser fra brystkreft. Hensikten var å evaluere effekten av 4 mg zoledronsyre på "rate ratio" for skjelettrelaterte hendelser, beregnet som totalt antall skjelettrelaterte hendelser (med unntak av hyperkalsemi og justert for tidligere frakturer) delt på den totale risikoperioden. Pasientene fikk enten 4 mg zoledronsyre eller placebo hver 4. uke i ett år. Pasientene ble jevnt fordelt i zoledronsyre- og placebogruppene.

Forekomst av skjelettrelaterte hendelser (tilfeller/personår) var 0,628 for zoledronsyre og 1,096 for placebo. Andelen pasienter med minst én skjelettrelatert hendelse (med unntak av hyperkalsemi) var 29,8 % i zoledronsyregruppen versus 49,6 % i placebogruppen (p=0,003). Median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen var ikke nådd ved studieslutt i zoledronsyregruppen og var signifikant forlenget sammenlignet med placebo (p=0,007). I en analyse av multiple hendelser reduserte 4 mg zoledronsyre risikoen for skjelettrelaterte hendelser med 41 % (risikoratio=0,59, p=0,019) sammenlignet med placebo.

I zoledronsyregruppen ble det observert statistisk signifikant forbedring i skår for smerte (ved bruk av "Brief Pain Inventory", BPI) etter 4 uker og ved alle påfølgende tidspunkter i løpet av studien sammenlignet med placebo (figur 1). Skår for smerte for zoledronsyre var konsekvent under utgangsnivået, og som følge av denne smertereduksjonen ble det sett en tendens til reduksjon i analgetisk skår.

Figur 1: Gjennomsnittlig forandring i BPI-score fra utgangsnivå. Statistisk signifikante forskjeller (*p<0,05) ved sammenligning av behandlingene (4 mg zoledronsyre versus placebo) er markert



Resultater fra kliniske studier ved behandling av TIH

Kliniske studier av tumorindusert hyperkalsemi (TIH) viste at effekten av zoledronsyre karakteriseres av en reduksjon i serumkalsium og kalsiumutskillelse via urin. I dosebestemmende fase I-studier hos pasienter med lett til moderat tumorindusert hyperkalsemi (TIH), lå de effektive dosene som ble undersøkt i området rundt 1,2–2,5 mg.

For å vurdere effekten av 4 mg zoledronsyre versus pamidronat 90 mg, ble resultatene fra to pivotale multisenterstudier hos pasienter med TIH kombinert i en forhåndsplanlagt analyse. Normalisering av korrigert serumkalsium var raskere ved dag 4 for 8 mg zoledronsyre og ved dag 7 for 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater ble observert:

Tabell 5: Andel av pasienter med komplett respons i de kombinerte TIH-studiene angitt etter dager

	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zoledronsyre 4 mg (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Zoledronsyre 8 mg (N=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

*p-verdier sammenlignet med pamidronat.

Mediantiden til normalt kalsiumnivå var 4 dager. Mediantiden til tilbakefall (ny økning i albuminkorrigert serumkalsium til $\geq 2,9$ mmol/liter) var 30-40 dager hos pasienter behandlet med zoledronsyre versus 17 dager hos de som ble behandlet med pamidronat 90 mg (p-verdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Det var ingen statistiske signifikante forskjeller mellom de to zoledronsyredosene.

I kliniske studier ble 69 pasienter, som enten fikk tilbakefall eller som var refraktære for den initielle behandlingen (zoledronsyre 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg), behandlet på nytt med 8 mg zoledronsyre. Responsraten hos disse pasientene var ca. 52 %. Da disse pasientene kun fikk gjentatt

behandling med dosen på 8 mg, finnes det ingen tilgjengelige data som gjør det mulig å sammenligne med dosen på 4 mg zoledronsyre.

I kliniske studier hos pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH), var den samlede sikkerhetsprofilen for alle de tre behandlingsgruppene (zoledronsyre 4 og 8 mg og pamidronat 90 mg) tilsvarende i type og alvorlighetsgrad.

Pediatrisk populasjon

Resultater fra kliniske studier av alvorlig osteogenesis imperfecta hos pediatriske pasienter fra 1 til 17 år

Effekt av intravenøs zoledronsyre til behandling av pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med alvorlig osteogenesis imperfecta (type I, III og IV) ble sammenlignet med intravenøs pamidronat i én internasjonal, randomisert, åpen multisenterstudie med henholdsvis 74 og 76 pasienter i hver behandlingsgruppe. Behandlingsperioden i studien var 12 måneder. Før behandlingsperioden var det en 4 til 9 ukers screeningperiode der vitamin D og tilskudd med elementært kalsium ble tatt i minst 2 uker. I det kliniske programmet fikk pasienter fra 1 til <3 år 0,025 mg/kg zoledronsyre (opp til maksimal enkeltdose på 0,35 mg) hver 3. måned, og pasienter fra 3 til 17 år fikk 0,05 mg/kg zoledronsyre (opp til maksimal enkeltdose på 0,83 mg) hver 3. måned. En forlengelsesstudie ble utført for å undersøke langtids generell og renal sikkerhet av zoledronsyre gitt én eller to ganger årlig i løpet av den 12 måneder lange forlengelsesfasen hos barn som hadde fullført ett års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudien.

Det primære endepunktet i studien var prosentvis endring fra baseline i beinmineraltettheten i lumbalregionen (BMD) etter 12 måneders behandling. Estimert behandlingseffekt på BMD var tilsvarende, men studiens design var ikke tilstrekkelig robust til å vise at zoledronsyre ikke har dårligere effekt enn pamidronat. Spesielt for hyppighet av brudd eller smerte var det ingen klare holdepunkter for effekt. Bivirkningen brudd i lange knokler i underekstremitetene ble rapportert hos ca. 24 % (femur) og 14 % (tibia) av pasientene behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 12 % og 5 % av pasientene behandlet med pamidronat for alvorlig osteogenesis imperfecta, uavhengig av sykdomstype og årsakssammenheng. Total insidens av brudd var sammenlignbar for pasienter behandlet med zoledronsyre og pasienter behandlet med pamidronat: 43 % (32/74) vs 41 % (31/76). Tolkning av risiko for brudd vanskeliggjøres ved at brudd er en vanlig hendelse hos pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta som en del av sykdommen.

Typen bivirkninger sett hos denne pasientgruppen tilsvarte de som tidligere er sett hos voksne med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet (se pkt. 4.8). Bivirkningene er angitt etter frekvens i tabell 6: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 6: Bivirkninger observert hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta¹

<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	Hodepine
<i>Hjertesykdommer</i>	
Vanlige:	Takykardi
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Vanlige:	Nasofaryngitt
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme
Vanlige:	Abdominal smerte

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, artralgi, smerte i muskler og skjelett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Feber, fatigue
Vanlige:	Akuttfasereaksjon, smerte
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Hypokalsemi
Vanlige:	Hypofosfatemi

¹ Bivirkninger med en hyppighet på <5 % ble vurdert medisinsk, og det ble vist at disse tilfellene er i overensstemmelse med den veletablerte sikkerhetsprofilen til zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Hos pediatrike pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta ser det ut som zoledronsyre er forbundet med en større risiko for akuttfasereaksjon, hypokalsemi og uforklarlig takykardi sammenlignet med pamidronat, men denne forskjellen avtok ved gjentatte infusjoner.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanseprodukt som inneholder zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Doser på 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre gitt som enkle og multiple 5 og 15 minutters infusjoner til 64 pasienter med skjelettmetastaser, ga følgende doseuavhengige farmakokinetiske data.

Etter å ha igangsatt infusjon av zoledronsyre økte plasmakonsentrasjonene av zoledronsyre raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd på slutten av infusjonsperioden, etterfulgt av et raskt fall til <10 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 4 timer og til <1 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 24 timer, med en påfølgende lang periode med svært lav konsentrasjon som ikke oversteg 0,1 % av maksimal plasmakonsentrasjon før den andre infusjonen av zoledronsyre på dag 28.

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en trefasisk prosess: rask bifasisk eliminasjon fra systemisk sirkulasjon, med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer, etterfulgt av en lang eliminasjonsfase med en terminal halveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Det var ingen akkumulering av zoledronsyre i plasma etter multiple doser gitt hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og utskilles i uendret form via nyrene. I løpet av de første 24 timene blir 39 ± 16 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten hovedsakelig er bundet til beinvev. Det frigis svært langsomt fra beinvevet tilbake til den systemiske sirkulasjonen og utskilles via nyrene. Total clearance fra kroppen er $5,04 \pm 2,5$ liter/time, uavhengig av dosen, og upåvirket av kjønn, alder, rase og kroppsvekt. En økning i infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket en 30 % nedgang i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid.

Som for andre bisfosfonater, var det stor variasjon mellom pasientene med hensyn til de farmakokinetiske parametrene for zoledronsyre.

Ingen farmakokinetiske data for zoledronsyre er tilgjengelig for pasienter med hyperkalsemi eller hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Zoledronsyre hemmer ikke humane P450-enzymene *in vitro*, viser ingen biotransformasjon, og i dyrestudier ble <3 % av administrert dose gjenfunnet i fæces, noe som tyder på at leverfunksjonen ikke har noen relevant rolle i farmakokinetikken for zoledronsyre.

Den renale clearance for zoledronsyre var forbundet med kreatininclearance. Renal clearance utgjorde

75 ± 33 % av kreatininclearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/minutt (i området 22-143 ml/minutt) i de 64 kreftpasientene som ble undersøkt. Populasjonsanalyser viste at hos pasienter med kreatininclearance på 20 ml/minutt (alvorlig nedsatt nyrefunksjon) eller 50 ml/minutt (moderat nedsatt nyrefunksjon), vil den tilsvarende forventede clearance av zoledronsyre bli henholdsvis 37 % eller 72 % i forhold til det en pasient med en kreatininclearance på 84 ml/minutt har. Kun begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt).

I en in vitro-studie viste zoledronsyre lav affinitet til de cellulære komponentene i menneskeblod, med et gjennomsnittlig blod-plasma-konsentrasjonsforhold på 0,59 i et konsentrasjonsområde på 30 ng/ml til 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindingen er lav, og den ubundne fraksjonen varierer fra 60 % ved 2 ng/ml til 77 % ved 2000 ng/ml zoledronsyre.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Begrensede farmakokinetiske data hos barn med alvorlig osteogenesis imperfecta tyder på at farmakokinetikken til zoledronsyre hos barn i alderen 3-17 år tilsvarer farmakokinetikken hos voksne ved samme dosenivå (mg/kg). Alder, kroppsvekt, kjønn og kreatininclearance synes ikke å ha noen effekt på systemisk eksponering for zoledronsyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Den høyeste ikke-letale intravenøse enkeltdose var 10 mg/kg kroppsvekt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotte.

Subkronisk og kronisk toksisitet

Zoledronsyre ble godt tolerert etter subkutan administrering hos rotte og intravenøs administrering hos hund i doser på inntil 0,02 mg/kg daglig i 4 uker. Administrering av 0,001 mg/kg/dag subkutan hos rotte og 0,005 mg/kg intravenøst én gang hver 2-3 dag hos hund i inntil 52 uker ble også godt tolerert.

Det hyppigste funnet i studier med gjentatt dosering var økt primær spongiosa i metafysene på lange knokler hos dyr i vekst ved nesten alle doser. Dette funnet reflekterer substansens farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Sikkerhetsmarginene i forhold til nyrepåvirkning i langtidsstudier med gjentatte parenterale doser hos dyr var små, men de kumulative "no adverse event levels" (NOAELs) i enkeltdosestudier (1,6 mg/kg) og multiple dosestudier i inntil én måned (0,06-0,6 mg/kg/dag), indikerte ikke nyrepåvirkning ved doser som var ekvivalente eller høyere enn den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose. Gjentatt langtidsbehandling ved doser som innbefattet den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose med zoledronsyre ga toksikologiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus, lever, milt og lunger, samt ved det intravenøse injeksjonsstedet.

Reproduksjonstoksitet

Zoledronsyre var teratogent hos rotte ved subkutane doser ≥0,2 mg/kg. Selv om det ikke ble observert teratogen eller føtotoksisk effekt hos kanin, ble det funnet maternal toksisitet. Dystoki ble observert hos rotte ved den laveste dosen som ble undersøkt (0,01 mg/kg kroppsvekt).

Mutagenisitet og karsinogent potensiale

Zoledronsyre var ikke mutagent i de utførte mutagenisitetstestene, og karsinogentester ga ingen holdepunkter for karsinogent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol

Natriumsitrat

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

For å unngå mulige uforlikeligheter skal Zoledronsyre Hospira fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml oppløsning.

Dette legemidlet må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder divalente kationer slik som Ringer-laktat oppløsning, og bør administreres som én enkelt intravenøs oppløsning i en separat infusjonsslange.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter fortynning: Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før administrering brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

6 ml Type I hetteglass av klart glass eller 5 ml hetteglass av plast med en fluoropolymerdekket halobutylpropp med aluminiumsforsegling og flipp-off hette.

Zoledronsyre Hospira leveres i pakninger med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering må 5 ml konsentrat fra ett hetteglass eller det konsentratvolumet som tas ut etter behov fortynnes ytterligere med 100 ml kalsiumfri infusjonsvæske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml oppløsning).

Ytterligere informasjon om håndtering av Zoledronsyre Hospira, inkludert informasjon om tilberedning av reduserte doser, finnes i pkt. 4.2.

Aseptiske teknikker må benyttes ved tilberedning av infusjonen. Kun til engangsbruk.

Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

Helsepersonell rådes til å ikke tømme ubrukt Zoledronsyre Hospira i det lokale kloakkanlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

19. november 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En pose med 100 ml inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml oppløsning inneholder 0,04 mg zoledronsyre (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologiske frakturer, ryggmargskompresjon, ved stråling av eller kirurgi i skjelettet, eller tumorindusert hyperkalsemi) hos voksne pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet.
- Behandling av voksne pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zoledronsyre skal kun forskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater. Pasienter som behandles med zoledronsyre skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

Dosering

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet

Voksne og eldre personer

Anbefalt dose til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet er 4 mg zoledronsyre hver 3. til 4. uke.

Pasienter bør også få peroralt kalsiumtilskudd på 500 mg og 400 IE vitamin D daglig.

Ved avgjørelsen om å behandle pasienter med skjelettmetastaser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, bør det tas i betraktning at behandlingseffekten inntreer først etter 2-3 måneder.

Behandling av TIH

Voksne og eldre personer

Anbefalt dose ved hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium $\geq 12,0$ mg/dl eller 3,0 mmol/liter) er en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

TIH:

Zoledronsyrebehandling hos TIH-pasienter som samtidig har alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør kun vurderes etter en nytte/risikovurdering av behandlingen. Pasienter med serumkreatinin >400 mikromol/liter eller $>4,5$ mg/dl ble ekskludert fra kliniske studier. Dosejustering er ikke nødvendig hos TIH-pasienter med serumkreatinin <400 mikromol/liter eller $<4,5$ mg/dl (se pkt. 4.4).

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet:

Serumkreatinin og kreatininclearance (CL_{Cr}) bør bestemmes når behandling med zoledronsyre initieres hos pasienter med multippelt myelom eller metastatiske skjelettlæsjoner fra solide tumorer. CL_{Cr} beregnes ut fra serumkreatinin ved å bruke Cockcroft-Gault-formelen. Zoledronsyre anbefales ikke hos pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er i denne gruppen definert som $CL_{Cr} <30$ ml/minutt. Pasienter med serumkreatinin >265 mikromol/liter eller $>3,0$ mg/dl ble ekskludert i kliniske studier med zoledronsyre.

For pasienter med normal nyrefunksjon (definert som $CL_{Cr} >60$ ml/minutt) kan zoledronsyre 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning administreres direkte uten videre tilberedning. Reduserte doser med Zoledronsyre Hospira anbefales hos pasienter med skjelettmetastaser som samtidig har lett til moderat nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres (definert som $CL_{Cr} 30-60$ ml/minutt hos denne gruppen), (se også pkt. 4.4).

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/minutt)	Anbefalt dose Zoledronsyre Hospira*
>60	4,0 mg zoledronsyre
50-60	3,5 mg * zoledronsyre
40-49	3,3 mg* zoledronsyre
30-39	3,0 mg* zoledronsyre

*Doser er beregnet ut fra ønsket AUC på 0,66 (mg \times timer/liter) ($CL_{Cr}=75$ ml/minutt). De lavere dosene for pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes å gi samme AUC som observert hos pasienter med kreatininclearance på 75 ml/minutt.

Etter at behandling er initiert bør serumkreatinin måles før hver dose zoledronsyre, og behandlingen bør holdes tilbake hvis nyrefunksjonen forverres. I de kliniske studiene ble forverring av nyrefunksjonen definert som følger:

- Hos pasienter med normal serumkreatinin ved behandlingsstart ($<1,4$ mg/dl eller <124 mikromol/liter), en økning på 0,5 mg/dl eller 44 mikromol/liter.
- Hos pasienter med unormal serumkreatinin ved behandlingsstart ($>1,4$ mg/dl eller >124 mikromol/liter), en økning på 1,0 mg/dl eller 88 mikromol/liter.

Kun når kreatininnivåene gikk tilbake og lå innenfor en økning på 10 % av verdien ved behandlingsstart, ble zoledronsyrebehandlingen gjenopptatt i de kliniske studiene (se pkt. 4.4). Behandlingen med zoledronsyre bør gjenopptas med samme dose som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av zoledronsyre hos barn i alderen 1-17 år er ikke fastslått. Tilgjengelige data per i dag er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zoledronsyre Hospira gis som én enkelt intravenøs infusjon. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter. Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusjonsvæske må ikke fortynnes ytterligere hos pasienter med normal nyrefunksjon, definert ved CL_{cr} >60 ml/minutt.

Redusert dosering med zoledronsyre anbefales hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se avsnittet "Dosering" over og pkt. 4.4).

For tilberedning av reduserte doser til pasienter med CL_{cr} ≤60 ml/minutt ved behandlingsstart, se tabell 1 nedenfor. Fjern det angitte volumet av Zoledronsyre Hospira oppløsning fra posen før administrering.

Tabell 1: Tilberedning av reduserte doser Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/minutt)	Fjern følgende mengde fra Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning (ml)	Justert dose (mg zoledronsyre i 100 ml)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Zoledronsyre Hospira må ikke blandes med andre infusjonsoppløsninger og skal administreres som én enkelt intravenøs oppløsning i en separat infusjonsslange.

Pasientene må være godt hydrerte før og etter administrering av Zoledronsyre Hospira.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene), andre bisfosfonater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Før administrering av zoledronsyre må pasientene vurderes for å sikre at de er tilstrekkelig hydrerte.

Hos pasienter med risiko for hjertesvikt bør overhydrering unngås.

Standard hyperkalsemirelaterte metabolske parametre, som serumnivået av kalsium, fosfat og magnesium, bør overvåkes nøye etter oppstart av behandling med zoledronsyre. Hvis hypokalsemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi oppstår, kan det være nødvendig med tilleggsbehandling i en kort periode. Pasienter med ubehandlet hyperkalsemi har vanligvis en viss grad av nedsatt nyrefunksjon, og

nøye overvåking av nyrefunksjonen bør derfor vurderes.

Det finnes andre legemidler med virkestoffet zoledronsyre for osteoporoseindikasjoner og behandling av Pagets beinsykdom. Pasienter som behandles med Zoledronsyre Hospira bør ikke samtidig behandles med slike legemidler eller noen andre bisfosfonater, da effekten av å kombinere disse midlene ikke er kjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med TIH og tegn på forverring av nyrefunksjonen bør det vurderes nøye hvorvidt den potensielle fordelen med behandling med zoledronsyre oppveier risikoen.

Ved avgjørelsen om å behandle pasienter med skjelettmetastaser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, bør det tas i betraktning at behandlingseffekten inntreer først etter 2–3 måneder.

Zoledronsyre er blitt forbundet med tilfeller av nedsatt nyrefunksjon. Faktorer som kan øke risikoen for forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, gjentatte behandlinger med zoledronsyre og andre bisfosfonater, samt bruk av andre nefrotoksiske legemidler. Selv om risikoen reduseres ved å administrere zoledronsyre over 15 minutter, kan forverring av nyrefunksjonen fortsatt forekomme. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling til nyresvikt og dialyse er rapportert hos pasienter etter den første dosen eller etter én enkeltdose på 4 mg zoledronsyre. Økning i serumkreatinin kan også forekomme hos noen pasienter ved kronisk administrering av zoledronsyre i anbefalte doser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, men mindre hyppig.

Pasientenes serumkreatininnivå bør bestemmes før hver dose zoledronsyre. Lavere doser zoledronsyre anbefales ved initiering av behandling hos pasienter med skjelettmetastaser med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter som viser tegn til forverring av nyrefunksjonen under behandlingen, bør behandling med zoledronsyre holdes tilbake. Behandling med zoledronsyre bør kun gjenopptas når serumkreatinin igjen er innenfor 10 % av verdien ved behandlingsstart. Behandling med zoledronsyre bør gjenopptas med samme dose som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

Tatt i betraktning den potensielle innvirkningen zoledronsyre har på nyrefunksjonen, mangel på kliniske sikkerhetsdata hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (i kliniske studier definert som serumkreatinin ≥ 400 mikromol/liter eller $\geq 4,5$ mg/dl hos pasienter med TIH og som ≥ 265 mikromol/liter eller $\geq 3,0$ mg/dl hos pasienter med kreft og skjelettmetastaser) og kun begrensede farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (kreatininclearance < 30 ml/minutt), er bruk av zoledronsyre ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Da kun begrensede kliniske data er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan det ikke gis spesifikke anbefalinger for denne pasientgruppen.

Osteonekrose i kjeven

Sjeldne tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter som får zoledronsyre. Hos pasienter med åpne bløtvevslesjoner i munnen bør behandlingsstart eller et nytt behandlingsforløp utsettes, med unntak av medisinske nødtilfeller. Før behandlingen med bisfosfonater startes, anbefales en passende tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør tas i betraktning ved individuell vurdering av risiko for utvikling av osteonekrose i kjeven:

- Effekten av bisfosfonatet (høyere risiko for svært potente forbindelser), administrasjonsvei

- (høyere risiko ved parenteral administrering) og akkumulert dose av bisfosfonater.
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking.
- Samtidige behandlinger: kjemoterapi, angiogenesehemmere (se pkt. 4.5), strålebehandling mot hode og nakke, kortikosteroider.
- Tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasiv tannbehandling (f.eks. tanntrekking) og dårlig tilpassede tannproteser

Ved behandling med zoledronsyre bør alle pasienter oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessig tannlegesjekk, og umiddelbart rapportere om eventuelle orale symptomer som dental mobilitet, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller væsker.

Invasiv tannbehandling bør kun utføres etter nøye vurdering under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling. Tannkirurgi kan forverre tilstanden hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under behandling med bisfosfonater. Hos pasienter der tannbehandling er nødvendig foreligger det ingen data som antyder at seponering av bisfosfonatet reduserer risikoen for osteonekrose i kjeven. Behandlingsplanen til pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i osteonekrose i kjeven. Midlertidig seponering av zoledronsyrebehandlingen bør vurderes inntil tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er mulig.

Osteonekrose på andre anatomiske steder

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

I tillegg har det vært sporadiske rapporter av osteonekrose andre steder, inkludert hofta og lårben. Dette har hovedsakelig vært rapportert hos voksne kreftpasienter behandlet med Zoledronic Acid Hospira.

Muskel- og skjelettsmerter

Etter markedsføring er det rapportert alvorlige, og i enkelte tilfeller funksjonsnedsettende smerter i skjelett, ledd og/eller i muskulatur hos pasienter som bruker zoledronsyre. Slike rapporter har imidlertid vært sjeldne. Tiden til symptomene inntraff varierte fra én dag til flere måneder etter behandlingsstart. De fleste pasientene opplevde lindring av symptomene etter at behandlingen ble avsluttet. En undergruppe fikk tilbakefall av symptomer når de gjenopptok behandlingen med zoledronsyre eller med et annet bisfosfonat.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrokantære frakturer og atypiske diafysefrakturer i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, hovedsakelig hos pasienter som får langtidsbehandling mot osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturane kan oppstå langs hele lårbeinet, fra rett under den lille lårbeinsknoten til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturane oppstår etter minimale eller ingen forutgående traume, og noen pasienter får lår- eller lyskesmerter som ofte er forbundet med røngbilder av tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de diagnostiseres med fullstendig lårbeinsbrudd. Frakturane er ofte bilaterale, og derfor bør lårbeinet på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinskraftet. Dårlig heling av disse frakturane er også rapportert. Seponering av bisfosfonat bør vurderes med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet, inntil det forligger en evaluering av pasienten basert på individuell nytte/risikovurdering.

Pasienten skal oppfordres til å rapportere enhver smerte i lår, hofta eller lyske under bisfosfonatbehandling, og alle pasienter med slike symptomer bør undersøkes med hensyn til ufullstendig lårbeinsbrudd.

Hypokalsemi

Hypokalsemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med zoledronsyre. Hjertearytmi og nevrologiske bivirkninger (inkludertkramper, hypoestesi og tetani) har blitt rapportert, sekundært til tilfeller av alvorlig hypokalsemi. Tilfeller av alvorlig hypokalsemi som krevde sykehusinnleggelse har blitt rapportert. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales når zoledronsyre gis sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypokalsemi, ettersom de kan ha en synergistisk effekt som fører til alvorlig hypokalsemi (se pkt. 4.5). Serumkalsium skal måles, og hypokalsemi må korrigeres før behandling med zoledronsyre innledes. Pasientene skal få adekvat tilskudd av kalsium og vitamin D.

Dette legemidlet inneholder 16 mmol (eller 360 mg) natrium per dose. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter som står på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I kliniske studier ble zoledronsyre gitt samtidig med vanlig brukte legemidler mot kreft, diuretika, antibiotika og analgetika uten at det oppsto kliniske interaksjoner. Zoledronsyre viser ingen vesentlig binding til plasmaproteiner og hemmer ikke humane P450-enzymene *in vitro* (se pkt. 5.2), men ingen formelle kliniske interaksjonsstudier er utført.

Forsiktighet anbefales når bisfosfonater gis sammen med aminoglykosider, kalsitonin eller loopdiuretika, da disse legemidlene kan ha en additiv effekt som resulterer i et lavere serumkalsiumnivå i lengre perioder enn ønskelig (se pkt. 4.4).

Forsiktighet skal utvises når zoledronsyre brukes sammen med andre potensielt nefrotoksiske legemidler. Det bør også rettes oppmerksomhet mot mulig utvikling av hypomagnesemi under behandlingen.

Hos pasienter med multippelt myelom kan risikoen for nedsatt nyrefunksjon øke når zoledronsyre brukes i kombinasjon med talidomid.

Forsiktighet skal utvises når Zoledronsyre Hospira gis sammen med antiangiogene legemidler, da en økt forekomst av ONJ er sett hos pasienter behandlet med disse legemidlene samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier med zoledronsyre hos dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ikke kjent. Zoledronsyre skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner skal rådes til å unngå graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i brystmelk hos mennesker. Zoledronsyre er kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3)

Fertilitet

Zoledronsyre ble undersøkt hos rotte med tanke på potensielt uønskede effekter på fertilitet hos

foreldre og F1-generasjon. Dette resulterte i uttalte farmakologiske effekter, vurdert relatert til forbindelsens hemming av skjelettets kalsiummetabolisme, noe som medførte periparturient hypokalsemi, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystoki og tidlig avslutning av studien. Disse resultatene forhindret derfor et endelig svar på hvilken effekt zoledronsyre har på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet og somnolens kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av zoledronsyre ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

En akuttfasereaksjon er hyppig rapportert i løpet av 3 dager etter administrering av zoledronsyre, med symptomer som omfatter skjelettsmerter, feber, fatigue, artralgi, myalgi, stivhet og artritt med påfølgende hevelse i leddene. Disse symptomene går vanligvis over i løpet av få dager (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

Viktige identifiserte risikoer ved bruk av zoledronsyre ved godkjent indikasjon er:

Nedsatt nyrefunksjon, osteonekrose i kjeven, osteonekrose i ytre øregang, akuttfasereaksjon, hypokalsemi, atrieflimmer, anafylaksi, interstitiell lungesykdom. Hyppigheten for hver av disse identifiserte risikoene er vist i tabell 2.

Bivirkninger i tabellform

Følgende akkumulerte bivirkninger, listet i tabell 2, er registrert i kliniske studier og rapporter etter markedsføring, hovedsakelig fra kronisk behandling med 4 mg zoledronsyre:

Tabell 2

Bivirkningene er angitt etter frekvens, der de hyppigste er angitt først, ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Vanlige:	Anemi
Mindre vanlige:	Trombocytopeni, leukopeni
Sjeldne:	Pancytopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige:	Overfølsomhetsreaksjon
Sjeldne:	Angionevrotisk ødem
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Mindre vanlige:	Angst, søvnforstyrrelser
Sjeldne:	Forvirring
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, tremor, somnolens
Svært sjeldne:	Kramper, hypoestesi og tetani (sekundært til hypokalsemi)
<i>Øyesykdommer</i>	
Vanlige:	Konjunktivitt

Mindre vanlige:	Tåkesyn, skleritt og orbital betennelse
Sjeldne	Uveitt
Svært sjeldne:	Episkleritt
<i>Hjertesykdommer</i>	
Mindre vanlige:	Hypertensjon, hypotensjon, atrieflimmer, hypotensjon som fører til synkope eller sirkulasjonskollaps
Sjeldne:	Bradykardi, hjerterytmie (sekundært til hypokalsemi)
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste, bronkokonstriksjon
Sjeldne:	Interstitiell lungesykdom
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige:	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt
Mindre vanlige:	Diaré, forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi, stomatitt, munntørhet
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Mindre vanlige:	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makuløst utslett), økt svetting
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige:	Skjelettsmerte, myalgi, artralgi, generell smerte
Mindre vanlige:	Muskelspasmer, osteonekrose i kjeven
Svært sjeldne	Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater) og andre anatomiske steder inkludert lårben og hofta
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri
Sjeldne	Ervervet Fanconis syndrom
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige:	Feber, influensalignende syndrom (inkludert fatigue, rigor, malaise og flushing)
Mindre vanlige:	Asteni, perifert ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerte, irritasjon, hevelse, indurasjon), brystsmerte, vektøkning, anafylaktisk reaksjon/sjokk, urtikaria
Sjeldne:	Artritt og hevelse i ledd som et symptom på en akuttfasereaksjon
<i>Undersøkelser</i>	
Svært vanlige:	Hypofosfatemi
Vanlige:	Økt kreatinin og urea i blodet, hypokalsemi
Mindre vanlige:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sjeldne:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har blitt forbundet med rapporter om nedsatt nyrefunksjon. Det er gjort en samlet analyse av sikkerhetsdata fra studier ved bruk av zoledronsyre til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet. Analysen viste at hyppigheten av hendelser med nedsatt nyrefunksjon mistenkt relatert til zoledronsyre (bivirkninger) var som følger: multipelt myelom (3,2 %), prostatakreft (3,1 %), brystkreft (4,3 %), lungekreft og andre solide tumorer (3,2 %). Faktorer som kan øke potensialet for en forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, eksisterende nedsatt nyrefunksjon, flere behandlingsrunder med zoledronsyre eller andre bisfosfonater samt samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler eller bruk av kortere infusjonstid enn det som er anbefalt per i dag. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling av nyresvikt og dialyse er rapportert hos pasienter etter første dose eller etter en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre (se

pkt. 4.4).

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjevener rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med legemidler som hemmer beinresorpsjon, slik som zoledronsyre (se pkt. 4.4). Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi og kortikosteroider og viste tegn på lokal infeksjon, inkludert osteomyelitt. De fleste tilfellene er rapportert hos kreftpasienter etter tanntrekking eller annen tannkirurgi.

Atrieflimmer

I en 3-årig, randomisert, dobbeltblind, kontrollert studie som evaluerte effekt og sikkerhet av 5 mg zoledronsyre gitt én gang årlig versus placebo ved behandling av postmenopausal osteoporose (PMO), var total forekomst av atrieflimmer 2,5 % (96 av 3862) og 1,9 % (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Hyppigheten av alvorlige bivirkninger i form av atrieflimmer var 1,3 % (51 av 3862) og 0,6 % (22 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Ubalansen observert i denne studien er ikke observert i andre kliniske studier med zoledronsyre, inkludert de med 4 mg zoledronsyre gitt til kreftpasienter hver 3. til 4. uke. Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer i denne ene kliniske studien er ikke kjent.

Akutfasereaksjon

Denne bivirkningen omfatter en rekke symptomer som omfatter feber, myalgi, hodepine, smerter i ekstremitetene, kvalme, oppkast, diarè, artralgi og artritt med påfølgende hevelse i ledd. Symptomstart er ≤ 3 dager etter infusjon av zoledronsyre, og reaksjonen omtales også som “influensalignende” eller “post-dose”-symptomer.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Etter markedsføring er følgende bivirkninger rapportert (frekvens sjelden):

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet (klassebivirkning for bisfosfonater).

Bivirkninger relatert til hypokalsemi

Hypokalsemi er identifisert som en betydelig risiko med zoledronsyre for de godkjente indikasjonene. En gjennomgang av data fra både kliniske studier og tilfeller etter markedsføring gir tilstrekkelige bevis for en sammenheng mellom zoledronsyrebehandling, den rapporterte hendelsen hypokalsemi og den sekundære utviklingen av hjertearytmi. Videre er det bevis for en sammenheng mellom hypokalsemi og sekundære nevrologiske hendelser rapportert i disse tilfellene, inkludert: kramper, hypoestesi og tetani (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med akutt overdosering med zoledronsyre. Det er rapportert feilbruk av zoledronsyre med doser på inntil 48 mg. Pasienter som har fått høyere doser enn anbefalt (se pkt. 4.2), bør overvåkes nøye, fordi nedsatt nyrefunksjon (inkludert nyresvikt) og unormaliteter i serumelektrolytter (inkludert kalsium, fosfat og magnesium) er observert. Ved hypokalsemi bør

infusjon av kalsiumglukonat gis når det er klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater,
ATC-kode: M05B A08

Zoledronsyre tilhører klassen bisfosfonater og har effekt hovedsakelig på skjelett. Det er en hemmer av osteoklastisk beinresorpsjon.

Bisfosfonatenes selektive effekt på skjelettet, er basert på deres høye affinitet til mineralisert bein, men den nøyaktige molekylære mekanismen som fører til hemming av osteoklastisk aktivitet er fortsatt uklar. I langtids dyrestudier hemmer zoledronsyre beinresorpsjon uten skadelig effekt på beindannelse, mineralisering eller skjelettets mekaniske egenskaper.

I tillegg til å være en potent hemmer av beinresorpsjon har zoledronsyre også flere antitumoregenskaper som kan bidra til dens samlede effekt i behandling av metastatisk skjelettsykdom. Følgende egenskaper er vist i prekliniske studier:

- *In vivo*: Hemming av osteoklastisk beinresorpsjon som endrer mikromiljøet i beinmargen og gjør det mindre stimulerende for kreftcellenes vekst, antiangiogen aktivitet og smertestillende aktivitet.
-
- *In vitro*: Hemming av osteoblastisk proliferasjon, direkte cytostatisk og proapoptotisk aktivitet på kreftcellene, synergistisk cytostatisk effekt med andre legemidler mot kreft, aktivitet som hindrer adhesjon/invasjon.

Resultater fra kliniske studier med forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet

Den første randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studien sammenlignet 4 mg zoledronsyre med placebo med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med prostatakreft. Zoledronsyre 4 mg ga en signifikant reduksjon av andelen pasienter som opplevde minst én skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med >5 måneder og redusert årlig insidens av hendelser per pasient, skjelettmorbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 36 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i gruppen som fikk 4 mg zoledronsyre sammenlignet med placebo. Pasienter som fikk 4 mg zoledronsyre rapporterte mindre økning i smerter sammenlignet med pasientene som fikk placebo, og disse forskjellene var signifikante ved 3, 9, 21 og 24 måneder. Av pasientene som fikk zoledronsyre 4 mg var det færre som fikk patologiske frakturer. Behandlingseffekten var mindre uttalt hos pasienter med blastiske lesjoner. Effekteresultater er vist i tabell 3.

I en annen studie, som inkluderte andre solide tumorer enn i bryst- eller prostatakreft, ga zoledronsyre 4 mg en signifikant reduksjon av andelen pasienter med en skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med >2 måneder og redusert skjelettmorbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 30,7 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i gruppen som fikk 4 mg zoledronsyre sammenlignet med placebo. Effekteresultater er vist i tabell 4.

Tabell 3: Effektresultater (pasienter med prostatakrefte som fikk hormonbehandling)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling av skjelettet</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	38	49	17	25	26	33
p-verdi	0,028		0,052		0,119	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	488	321	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd	640
p-verdi	0,009		0,020		0,055	
Skjelettmorbiditetsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-verdi	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduksjon av multiple hendelser** (%)	36	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,002		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Tabell 4: Effektresultater (andre solide tumorer enn bryst- eller prostatakrefte)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling av skjelettet</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	39	48	16	22	29	34
p-verdi	0,039		0,064		0,173	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	236	155	Ikke nådd	Ikke nådd	424	307
p-verdi	0,009		0,020		0,079	
Skjelettmorbiditets-Rate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-verdi	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduksjon av multiple hendelser** (%)	30,7	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,003		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

I en tredje, randomisert, dobbeltblind, fase III-studie ble 4 mg zoledronsyre eller pamidronat 90 mg hver 3. til 4. uke sammenlignet hos pasienter med multippelt myelom eller brystkreft med minst én skjeletlesjon. Resultatene viste at 4 mg zoledronsyre hadde sammenlignbar effekt med pamidronat

90 mg med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser. Analyser av multiple hendelser viste en signifikant risikoreduksjon på 16 % hos pasienter som ble behandlet med 4 mg zoledronsyre sammenlignet med pasienter som ble behandlet med pamidronat. Effekteresultatene er vist i tabell 5.

Tabell 5: Effekteresultater (pasienter med brystkreft og multippelt myelom)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling av skjelettet</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg	zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg	zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	48	52	37	39	19	24
p-verdi	0,198		0,653		0,037	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	376	356	Ikke nådd	714	Ikke nådd	Ikke nådd
p-verdi	0,151		0,672		0,026	
Skjelettmorbiditets-Rate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-verdi	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduksjon av multiple hendelser** (%)	16	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,030		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

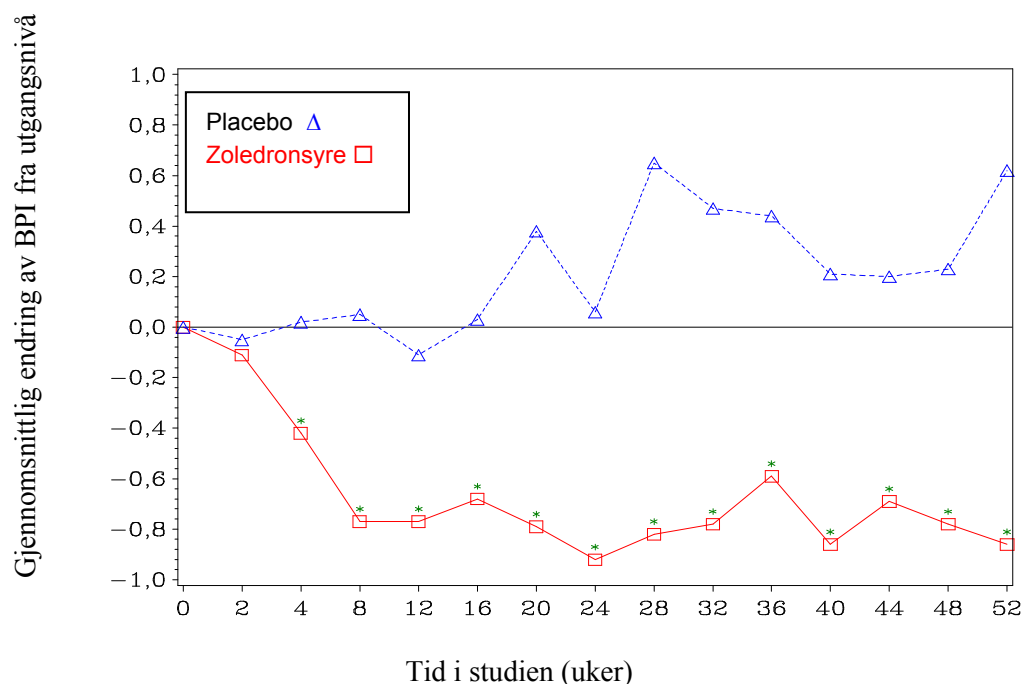
** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Zoledronsyre 4 mg ble også undersøkt i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie hos 228 pasienter med påviste skjelettmetastaser fra brystkreft. Hensikten var å evaluere effekten av 4 mg zoledronsyre på "rate ratio" for skjelettrelaterte hendelser, beregnet som totalt antall skjelettrelaterte hendelser (med unntak av hyperkalsemi og justert for tidligere frakturer) delt på den totale risikoperioden. Pasientene fikk enten 4 mg zoledronsyre eller placebo hver 4. uke i ett år. Pasientene ble jevnt fordelt i zoledronsyre- og placebogruppene.

Forekomst av skjelettrelaterte hendelser (tilfeller/personår) var 0,628 for zoledronsyre og 1,096 for placebo. Andelen pasienter med minst én skjelettrelatert hendelse (med unntak av hyperkalsemi) var 29,8 % i zoledronsyregruppen versus 49,6 % i placebogruppen (p=0,003). Median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen var ikke nådd ved studieslutt i zoledronsyregruppen og var signifikant forlenget sammenlignet med placebo (p=0,007). I en analyse av multiple hendelser reduserte 4 mg zoledronsyre risikoen for skjelettrelaterte hendelser med 41 % (risikoratio=0,59, p=0,019) sammenlignet med placebo.

I zoledronsyregruppen ble det observert statistisk signifikant forbedring i skår for smerte (ved bruk av "Brief Pain Inventory", BPI) etter 4 uker og ved alle påfølgende tidspunkter i løpet av studien sammenlignet med placebo (figur 1). Skår for smerte for zoledronsyre var konsekvent under utgangsnivået, og som følge av denne smertereduksjonen ble det sett en tendens til reduksjon i analgetisk skår.

Figur 1: Gjennomsnittlig forandring i BPI-score fra utgangsnivå. Statistisk signifikante forskjeller (*p<0,05) ved sammenligning av behandlingene (4 mg zoledronsyre versus placebo) er markert



Resultater fra kliniske studier ved behandling av TIH

Kliniske studier av tumorindusert hyperkalsemi (TIH) viste at effekten av zoledronsyre karakteriseres av en reduksjon i serumkalsium og kalsiumutskillelse via urin. I dosebestemmende fase I-studier hos pasienter med lett til moderat tumorindusert hyperkalsemi (TIH), lå de effektive dosene som ble undersøkt i området rundt 1,2–2,5 mg.

For å vurdere effekten av 4 mg zoledronsyre versus pamidronat 90 mg, ble resultatene fra to pivotale multisenterstudier hos pasienter med TIH kombinert i en forhåndsplanlagt analyse. Normalisering av korrigert serumkalsium var raskere ved dag 4 for 8 mg zoledronsyre og ved dag 7 for 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater ble observert:

Tabell 6: Andel av pasienter med komplett respons i de kombinerte TIH-studiene angitt etter dager

	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zoledronsyre 4 mg (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Zoledronsyre 8 mg (N=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

*p-verdier sammenlignet med pamidronat.

Mediantiden til normalt kalsiumnivå var 4 dager. Mediantiden til tilbakefall (ny økning i albuminkorrigert serumkalsium til $\geq 2,9$ mmol/liter) var 30-40 dager hos pasienter behandlet med zoledronsyre versus 17 dager hos de som ble behandlet med pamidronat 90 mg (p-verdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Det var ingen statistiske signifikante forskjeller mellom de to zoledronsyredosene.

I kliniske studier ble 69 pasienter, som enten fikk tilbakefall eller som var refraktære for den initielle behandlingen (zoledronsyre 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg), behandlet på nytt med 8 mg zoledronsyre. Responsraten hos disse pasientene var ca. 52 %. Da disse pasientene kun fikk gjentatt

behandling med dosen på 8 mg, finnes det ingen tilgjengelige data som gjør det mulig å sammenligne med dosen på 4 mg zoledronsyre.

I kliniske studier hos pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH), var den samlede sikkerhetsprofilen for alle de tre behandlingsgruppene (zoledronsyre 4 og 8 mg og pamidronat 90 mg) tilsvarende i type og alvorlighetsgrad.

Pediatrisk populasjon

Resultater fra kliniske studier av alvorlig osteogenesis imperfecta hos pediatriske pasienter fra 1 til 17 år

Effekt av intravenøs zoledronsyre til behandling av pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med alvorlig osteogenesis imperfecta (type I, III og IV) ble sammenlignet med intravenøs pamidronat i én internasjonal, randomisert, åpen multisenterstudie med henholdsvis 74 og 76 pasienter i hver behandlingsgruppe. Behandlingsperioden i studien var 12 måneder. Før behandlingsperioden var det en 4 til 9 ukers screeningperiode der vitamin D og tilskudd med elementært kalsium ble tatt i minst 2 uker. I det kliniske programmet fikk pasienter fra 1 til <3 år 0,025 mg/kg zoledronsyre (opp til maksimal enkeltdose på 0,35 mg) hver 3. måned, og pasienter fra 3 til 17 år fikk 0,05 mg/kg zoledronsyre (opp til maksimal enkeltdose på 0,83 mg) hver 3. måned. En forlengelsesstudie ble utført for å undersøke langtids generell og renal sikkerhet av zoledronsyre gitt én eller to ganger årlig i løpet av den 12 måneder lange forlengelsesfasen hos barn som hadde fullført ett års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudien.

Det primære endepunktet i studien var prosentvis endring fra baseline i beinmineraltettheten i lumbalregionen (BMD) etter 12 måneders behandling. Estimert behandlingseffekt på BMD var tilsvarende, men studiens design var ikke tilstrekkelig robust til å vise at zoledronsyre ikke har dårligere effekt enn pamidronat. Spesielt for hyppighet av brudd eller smerte var det ingen klare holdepunkter for effekt. Bivirkningen brudd i lange knokler i underekstremitetene ble rapportert hos ca. 24 % (femur) og 14 % (tibia) av pasientene behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 12 % og 5 % av pasientene behandlet med pamidronat for alvorlig osteogenesis imperfecta, uavhengig av sykdomstype og årsakssammenheng. Total insidens av brudd var sammenlignbar for pasienter behandlet med zoledronsyre og pasienter behandlet med pamidronat: 43 % (32/74) vs 41 % (31/76). Tolkning av risiko for brudd vanskeligjøres ved at brudd er en vanlig hendelse hos pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta som en del av sykdommen.

Typen bivirkninger sett hos denne pasientgruppen tilsvarte de som tidligere er sett hos voksne med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet (se pkt. 4.8). Bivirkningene er angitt etter frekvens i tabell 7: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 7: Bivirkninger observert hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta¹

<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	Hodepine
<i>Hjertesykdommer</i>	
Vanlige:	Takykardi
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Vanlige:	Nasofaryngitt
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme
Vanlige:	Abdominal smerte

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, artralgi, smerte i muskler og skjelett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Feber, fatigue
Vanlige:	Akuttfasereaksjon, smerte
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Hypokalsemi
Vanlige:	Hypofosfatemi

¹ Bivirkninger med en hyppighet på <5 % ble vurdert medisinsk, og det ble vist at disse tilfellene er i overensstemmelse med den veletablerte sikkerhetsprofilen til zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Hos pediatrike pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta ser det ut som zoledronsyre er forbundet med en større risiko for akuttfasereaksjon, hypokalsemi og uforklarlig takykardi sammenlignet med pamidronat, men denne forskjellen avtok ved gjentatte infusjoner.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanseproduktet som inneholder zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Doser på 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre gitt som enkle og multiple 5 og 15 minutters infusjoner til 64 pasienter med skjelettmetastaser, ga følgende doseuavhengige farmakokinetiske data.

Etter å ha igangsatt infusjon av zoledronsyre økte plasmakonsentrasjonene av zoledronsyre raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd på slutten av infusjonsperioden, etterfulgt av et raskt fall til <10 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 4 timer og til <1 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 24 timer, med en påfølgende lang periode med svært lav konsentrasjon som ikke oversteg 0,1 % av maksimal plasmakonsentrasjon før den andre infusjonen av zoledronsyre på dag 28.

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en trefasisk prosess: rask bifasisk eliminering fra systemisk sirkulasjon, med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer, etterfulgt av en lang eliminasjonsfase med en terminal halveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Det var ingen akkumulering av zoledronsyre i plasma etter multiple doser gitt hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og utskilles i uendret form via nyrene. I løpet av de første 24 timene blir 39 ± 16 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten hovedsakelig er bundet til beinvev. Det frigis svært langsomt fra beinvevet tilbake til den systemiske sirkulasjonen og utskilles via nyrene. Total clearance fra kroppen er $5,04 \pm 2,5$ liter/time, uavhengig av dosen, og upåvirket av kjønn, alder, rase og kroppsvekt. En økning i infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket en 30 % nedgang i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid.

Som for andre bisfosfonater, var det stor variasjon mellom pasientene med hensyn til de farmakokinetiske parametrene for zoledronsyre.

Ingen farmakokinetiske data for zoledronsyre er tilgjengelig for pasienter med hyperkalsemi eller hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Zoledronsyre hemmer ikke humane P450-enzymene *in vitro*, viser ingen biotransformasjon, og i dyrestudier ble <3 % av administrert dose gjenfunnet i fæces, noe som tyder på at leverfunksjonen ikke har noen relevant rolle i farmakokinetikken for zoledronsyre.

Den renale clearance for zoledronsyre var forbundet med kreatininclearance. Renal clearance utgjorde 75 ± 33 % av kreatininclearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/minutt (i området 22-143 ml/minutt) i de 64 kreftpasientene som ble undersøkt. Populasjonsanalyser viste at hos pasienter med kreatininclearance på 20 ml/minutt (alvorlig nedsatt nyrefunksjon) eller 50 ml/minutt (moderat nedsatt nyrefunksjon), vil den tilsvarende forventede clearance av zoledronsyre bli henholdsvis 37 % eller 72 % i forhold til det en pasient med en kreatininclearance på 84 ml/minutt har. Kun begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt).

I en in vitro-studie viste zoledronsyre lav affinitet til de cellulære komponentene i menneskeblod, med et gjennomsnittlig blod-plasma-konsentrasjonsforhold på 0,59 i et konsentrasjonsområde på 30 ng/ml til 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindingen er lav, og den ubundne fraksjonen varierer fra 60 % ved 2 ng/ml til 77 % ved 2000 ng/ml zoledronsyre.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Begrensede farmakokinetiske data hos barn med alvorlig osteogenesis imperfecta tyder på at farmakokinetikken til zoledronsyre hos barn i alderen 3-17 år tilsvarer farmakokinetikken hos voksne ved samme dosenivå (mg/kg). Alder, kroppsvekt, kjønn og kreatininclearance synes ikke å ha noen effekt på systemisk eksponering for zoledronsyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Den høyeste ikke-letale intravenøse enkeltdose var 10 mg/kg kroppsvekt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotte.

Subkronisk og kronisk toksisitet

Zoledronsyre ble godt tolerert etter subkutan administrering hos rotte og intravenøs administrering hos hund i doser på inntil 0,02 mg/kg daglig i 4 uker. Administrering av 0,001 mg/kg/dag subkutan hos rotte og 0,005 mg/kg intravenøst én gang hver 2-3 dag hos hund i inntil 52 uker ble også godt tolerert.

Det hyppigste funnet i studier med gjentatt dosering var økt primær spongiosa i metafysene på lange knokler hos dyr i vekst ved nesten alle doser. Dette funnet reflekterer substansens farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Sikkerhetsmarginene i forhold til nyrepåvirkning i langtidsstudier med gjentatte parenterale doser hos dyr var små, men de kumulative "no adverse event levels" (NOAELs) i enkeltdosestudier (1,6 mg/kg) og multiple dosestudier i inntil én måned (0,06-0,6 mg/kg/dag), indikerte ikke nyrepåvirkning ved doser som var ekvivalente eller høyere enn den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose. Gjentatt langtidsbehandling ved doser som innbefattet den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose med zoledronsyre ga toksikologiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus, lever, milt og lunger, samt ved det intravenøse injeksjonsstedet.

Reproduksjonstoksitet

Zoledronsyre var teratogen hos rotte ved subkutane doser $\geq 0,2$ mg/kg. Selv om det ikke ble observert teratogen eller føtotoxisisk effekt hos kanin, ble det funnet maternal toksisitet. Dystoki ble observert hos rotte ved den laveste dosen som ble undersøkt (0,01 mg/kg kroppsvekt).

Mutagenisitet og karsinogent potensiale

Zoledronsyre var ikke mutagent i de utførte mutagenisitetstestene, og karsinogentester ga ingen holdepunkter for karsinogent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol

Natriumsitrat

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke komme i kontakt med oppløsninger som inneholder kalsium, og må ikke blandes eller gis intravenøst sammen med andre legemidler i samme infusjonsslange.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet pose: 2 år.

Etter anbrudd: Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før administrering brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter første anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml i polypropylenpose med en avvridbar lukkemekanisme i polypropylen med lokk og en overpose av polyester/polypropylen.

Pakningsstørrelse

Zoledronsyre Hospira leveres i pakninger med 1 pose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Aseptiske teknikker må benyttes ved tilberedning av infusjonen. Kun til engangsbruk.

Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

Helsepersonell rådes til å ikke tømme ubrukt Zoledronsyre Hospira i det lokale kloakkanlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/800/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

19. november 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 5 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver pose med 100 ml oppløsning inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml oppløsning inneholder 0,05 mg vannfri zoledronsyre (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av Pagets beinsykdom hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasientene må være godt hydrert før administrering av Zoledronsyre Hospira. Dette gjelder spesielt for eldre og for pasienter som behandles med diuretika.

Det anbefales tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D i forbindelse med administrering av Zoledronsyre Hospira.

Ved behandling av Pagets beinsykdom, bør zoledronsyre kun forskrives av leger med erfaring i behandling av Pagets beinsykdom. Anbefalt dose er én enkelt intravenøs infusjon med 5 mg zoledronsyre. Hos pasienter med Pagets beinsykdom anbefales det sterkt å i sørge for tilstrekkelig tilskudd av kalsium, tilsvarende minst 500 mg elementært kalsium to ganger daglig i minimum 10 dager etter administrering av Zoledronsyre Hospira (se pkt. 4.4).

Rebehandling av Pagets beinsykdom: Etter initial behandling av Pagets beinsykdom med zoledronsyre, er det observert en utvidet remisjonsperiode hos pasienter som responderer. Rebehandling består av en ytterligere intravenøs infusjon av 5 mg zoledronsyre, etter et intervall på ett år eller lengre fra initial behandling hos pasienter som har fått tilbakefall. Det er begrensende data tilgjengelig vedrørende rebehandling av Pagets beinsykdom (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre er kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance <35 ml/minutt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med kreatininclearance ≥ 35 ml/minutt.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre (>65 år)

Biotilgjengelighet, distribusjon og eliminasjon er tilsvarende hos eldre pasienter som hos yngre. Dosejustering er derfor ikke nødvendig.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av zoledronsyre hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zoledronsyre Hospira (5 mg i 100 ml bruksklar infusjonsoppløsning) gis via en infusjonsslange og med konstant infusjonshastighet. Infusjonstiden må ikke være kortere enn 15 minutter. For informasjon om infusjon av Zoledronsyre Hospira, se pkt. 6.6.

Pasienter som behandles med Zoledronsyre Hospira skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor bisfosfonater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med hypokalsemi (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance <35 ml/minutt (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrefunksjon

Bruk av Zoledronsyre Hospira hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <35 ml/minutt) er kontraindisert på grunn av økt risiko for nyresvikt hos denne pasientgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon har blitt observert etter bruk av zoledronsyre (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon eller andre risikofaktorer inkludert høy alder, samtidig bruk av nyretoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling (se pkt. 4.5), eller dehydrering som oppstår etter administrering av zoledronsyre. Nedsatt nyrefunksjon er observert hos pasienter etter én enkelt administrering. Sjeldne tilfeller av nyresvikt med behov for dialyse eller med fatalt utfall har forekommet hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon eller med noen av de andre risikofaktorene beskrevet ovenfor.

Følgende forsiktighetsregler bør vurderes for å redusere risikoen for renale bivirkninger:

- Kreatininclearance bør beregnes basert på kroppsvekt ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen for hver dose med Zoledronsyre Hospira.

- Forbigående økning i serumkreatinin kan være større hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon.
- Overvåking av serumkreatinin bør vurderes hos risikopasienter.
- Zoledronsyre bør brukes med forsiktighet når det brukes sammen med andre legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen (se pkt. 4.5).
- Pasienter, spesielt eldre pasienter og de som får diuretikabehandling, bør være tilstrekkelig hydrert før administrering av zoledronsyre.
- En enkeltdose zoledronsyre bør ikke overstige 5 mg og varigheten av infusjonen bør være minst 15 minutter (se pkt. 4.2).

Hypokalsemi

Pasienter som har hypokalsemi må behandles med tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D før behandlingen med zoledronsyre igangsettes (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser i mineralmetabolismen må også behandles effektivt (f.eks. redusert paratyroideareserve, malabsorpsjon av kalsium fra tarm). Leger bør overveie klinisk overvåking av disse pasientene.

En økt omsetning av beinvev er karakteristisk for Pagets beinsykdom. Da effekten av zoledronsyre på beinomsetning inntreffer raskt, kan det utvikles forbigående hypokalsemi (i noen tilfeller symptomatisk) som vanligvis er maksimal i løpet av de 10 første dagene etter infusjon av zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Det anbefales tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D i forbindelse med administrering av zoledronsyre. Hos pasienter med Pagets beinsykdom anbefales det sterkt og i tillegg sørge for tilstrekkelig tilskudd av kalsium, tilsvarende minst 500 mg elementært kalsium to ganger daglig i minimum 10 dager etter administrering av zoledronsyre (se pkt. 4.2). Pasienter bør informeres om symptomer på hypokalsemi og skal ha tilstrekkelig klinisk oppfølging under risikoperioden.

Det anbefales å måle serumkalsium hos pasienter med Pagets beinsykdom før infusjon av zoledronsyre.

Alvorlige skjelett-, ledd- og/eller muskelsmerter, som i enkelte tilfeller har medført tap av arbeidsevne, er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som bruker bisfosfonater, inkludert zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Osteonekrose i kjeven (ONJ)

Osteonekrose i kjeven har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som fikk zoledronsyre for osteoporose (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med åpne bløtvevslesjoner i munnen bør behandlingsstart eller et nytt behandlingsforløp utsettes. Før behandlingen med Zoledronsyre Hospira startes, anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende bør overveies når man skal vurdere en pasients risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for høypotente preparater), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrering) og kumulativ dose ved behandling av benresorpsjon.
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking.
- Samtidige behandlinger: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenesehemmere, strålebehandling

- mot hode og nakke.
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassede tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling, f.eks. tanntrekking.

Ved behandling med zoledronsyre bør alle pasienter oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessig tannlegesjekk, og umiddelbart rapportere om eventuelle orale symptomer som dental mobilitet, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller væsker. Invasiv tannbehandling bør utføres med forsiktighet under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling.

Behandlingsplanen til pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i osteonekrose i kjeven. Midlertidig seponering av zoledronsyrebehandlingen bør vurderes inntil tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er mulig.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling mot osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene oppstår etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter får smerter i lår eller lyske som ofte er forbundet med røntgenbilder av tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de diagnostiseres med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturene er ofte bilaterale, derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskafet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet bør vurderes i påvente av en evaluering av pasienten, basert på en individuell nytte/risikoevaluering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofte eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

Generelt

Insidens av postdose-symptomer som oppstår i de tre første dagene etter administrering av Zoledronsyre Hospira kan reduseres ved administrering av paracetamol eller ibuprofen kort tid etter administrering av Zoledronsyre Hospira.

Det finnes andre legemidler med virkestoffet zoledronsyre ved kreftindikasjoner. Pasienter som behandles med Zoledronsyre Hospira bør ikke samtidig behandles med slike legemidler eller noen andre bisfosfonater, da effekten av å kombinere disse midlene ikke er kjent.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler har blitt utført. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk, og påvirker ikke humane cytochrom P450-enzymene *in vitro* (se pkt. 5.2). Zoledronsyres plasmaproteinbinding er ikke høy (ca. 43-55 % er bundet). Interaksjoner som skyldes fortrenning forårsaket av legemidler med høy grad av proteinbinding, er derfor ikke sannsynlig.

Zoledronsyre elimineres ved renal utskillelse. Forsiktighet skal utvises når zoledronsyre gis sammen med legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen i vesentlig grad (f.eks. aminoglykosider eller diuretika som kan forårsake dehydrering) (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan den systemiske eksponeringen øke for legemidler brukt samtidig og som primært utskilles via nyrene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Zoledronsyre Hospira er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier med zoledronsyre har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert misdannelser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Amming

Zoledronsyre Hospira er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i brystmelk hos mennesker.

Fertile kvinner

Zoledronsyre er ikke anbefalt hos fertile kvinner.

Fertilitet

Zoledronsyre ble undersøkt hos rotter for mulige bivirkninger på fertilitet hos foreldre- og F1-generasjonen. Dette resulterte i forsterkede farmakologiske effekter vurdert til å være relatert til forbindelsens hemming av kalsiummobilisering i skjelett, som førte til hypokalsemi rundt fødsel, en klasseeffekt for bisfosfonater, komplisert fødsel og tidlig avslutning av studien. Disse resultatene forhindret dermed bestemmelse av zoledronsyres endelige virkning på human fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zoledronsyre Hospira har liten eller ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger, slik som svimmelhet, kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Det er imidlertid ikke gjort noen undersøkelser vedrørende denne effekten av zoledronsyre.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt prosentvis antall pasienter som opplevde bivirkninger var 44,7 %, 16,7 % og 10,2 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon. Forekomsten av individuelle bivirkninger etter den første infusjonen var: feber (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensalignende symptomer (6,7 %), artralgi (4,8 %) og hodepine (5,1 %). Forekomsten av disse reaksjonene ble betydelig redusert ved påfølgende årlige doser med zoledronsyre. De fleste av disse reaksjonene oppstår vanligvis innen de tre første dagene etter administrering av zoledronsyre. De fleste av disse reaksjonene var milde til moderate og opphørte innen tre dager etter at bivirkningen oppsto. I en mindre studie var prosentandelen pasienter som opplevde bivirkninger lavere (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon) når det ble brukt forebyggende behandling mot bivirkninger.

I HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (se pkt. 5.1) var total forekomst av atrieflimmer 2,5 % (96 av 3862) og 1,9 % (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis zoledronsyre og placebo. Det var økt forekomst av alvorlig atrieflimmer hos pasienter som fikk zoledronsyre (1,3 %) (51 av 3862), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,6 %) (22 av 3852). Mekanismen bak den økte

forekomsten av atrieflimmer er ukjent. I osteoporosestudiene (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) var samlet forekomst av atrieflimmer sammenlignbar for zoledronsyre (2,6 %) og placebo (2,1 %). Samlet forekomst av alvorlig atrieflimmer var 1,3 % for zoledronsyre og 0,8 % for placebo.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger i Tabell 1 er listet etter MedDRA organsystemklasser og frekvens. Frekvensen er definert ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1

<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Influensa, nasofaryngitt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Anemi
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	<i>Ikke kjent**</i>	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert sjeldne tilfeller av bronkokonstriksjon, urtikaria og angioødem, og svært sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Hypokalsemi *
	<i>Mindre vanlige</i>	Anoreksi, nedsatt appetitt
<i>Psykiatriske lidelser</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Søvnløshet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Hodepine, svimmelhet
	<i>Mindre vanlige</i>	Letargi, parestesi, søvnighet, tremor, synkope, dysgeusi
<i>Øyesykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Okulær hyperemi
	<i>Mindre vanlige</i>	Konjunktivitt, øyesmerter
	<i>Sjeldne</i>	Uveitt, episkleritt, iritt
	<i>Ikke kjent**</i>	Skleritt og orbital betennelse
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Vertigo
	<i>Svært sjeldne</i>	Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)
<i>Hjertesykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Atrieflimmer
	<i>Mindre vanlige</i>	Palpitasjoner
<i>Karsykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Hypertensjon, flushing
	<i>Ikke kjent**</i>	Hypotensjon (enkelte pasienter hadde underliggende riskofaktorer)
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Hoste, dyspné

Gastrointestinale sykdommer	<i>Vanlige</i>	Kvalme, oppkast, diaré
	<i>Mindre vanlige</i>	Dyspepsi, øvre abdominale smerter, abdominale smerter, gastroøsofagal reflukssykdom, forstoppelse, munntørhet, øsofagitt, tannverk, gastritt [#]
Hud- og underhudssykdommer	<i>Mindre vanlige</i>	Utslett, hyperhidrose, kløe, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i>	Myalgi, artralgi, skjelettsmerte, ryggsmerte, smerte i ekstremitetene
	<i>Mindre vanlige</i>	Nakkesmerte, stivhet i muskler/skjelett, hovne ledd, muskelkramper, skuldersmerte, muskel/skjelettsmerter i brystet, smerte i muskler/skjelett, leddstivhet, artritt, muskelsvakhet
	<i>Sjeldne</i>	Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet† (klassebivirkning for bisfosfonater)
	<i>Ikke kjent**</i>	Osteonekrose i kjeven (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter)
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige</i>	Forhøyet kreatinin i blodet, pollakisuri, proteinuri
	<i>Ikke kjent**</i>	Nedsatt nyrefunksjon. Sjeldne tilfeller av nyresvikt med behov for dialyse og sjeldne tilfeller med fatalt utfall hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon eller andre risikofaktorer som høy alder, samtidig bruk av nyretoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling, eller dehydrering i perioden etter infusjonen, har blitt rapportert (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige</i>	Feber
	<i>Vanlige</i>	Influensalignende symptomer, frysninger, fatigue, asteni, smerte, sykdomsfølelse, reaksjoner på infusjonsstedet
	<i>Mindre vanlige</i>	Perifert ødem, tørste, akutfase-reaksjon, ikke-kardiale brystmerter
	<i>Ikke kjent**</i>	Dehydrering sekundært til bivirkninger som feber, oppkast og diaré

<i>Undersøkelser</i>	<i>Vanlige</i>	Forhøyet C-reaktivt protein
	<i>Mindre vanlige</i>	Redusert nivå av kalsium i blodet
<p># Observert hos pasienter som samtidig bruker glukokortikoider. * Kun vanlig ved Pagets beinsykdom. ** Basert på rapporter etter markedsføring. Frekvens kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data. † Identifisert ved erfaring etter markedsføring.</p>		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Klasseeffekter:

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har blitt forbundet med nedsatt nyrefunksjon, manifestert som forverret nyrefunksjon (dvs. økt serumkreatinin), og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt. Nedsatt nyrefunksjon er observert etter administrering av zoledronsyre. Dette gjelder særlig pasienter som allerede har nedsatt nyrefunksjon, eller de som har andre risikofaktorer (f.eks. høy alder, kreftpasienter som får kjemoterapi, samtidig behandling med nyretoksiske legemidler, samtidig behandling med diuretika, alvorlig dehydrering). Flesteparten av disse pasientene fikk en dose på 4 mg hver 3.-4. uke, men symptomene har blitt observert hos pasienter etter én enkelt administrering.

I kliniske studier av osteoporose har endringene i kreatininclearance (målt årlig før dosering) og forekomst av nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon vært sammenlignbare over tre år for både zoledronsyre- og placebogruppen. En forbigående økning i serumkreatinin ble observert innen 10 dager hos 1,8 % av pasientene som fikk zoledronsyre versus 0,8 % av pasientene som fikk placebo.

Hypokalsemi

I kliniske studier av osteoporose hadde ca. 0,2 % av pasientene merkbar reduksjon i serumkalsiumnivå (<1,87 mmol/liter) etter administrering av zoledronsyre. Det ble ikke observert noen tilfeller av symptomatisk hypokalsemi.

I studiene av Pagets beinsykdom ble symptomatisk hypokalsemi observert hos ca. 1 % av pasientene, hvorav alle ble restituert.

Laboratorieundersøkelser viste at 2,3 % av pasientene som ble behandlet med zoledronsyre i en stor klinisk studie fikk et forbigående, asymptomatisk kalsiumnivå som var lavere enn normalt referanseområde (<2,10 mmol/liter), sammenlignet med 21 % av pasientene som ble behandlet med zoledronsyre i studiene på Pagets beinsykdom. Frekvensen av hypokalsemi var mye lavere ved de påfølgende infusjonene.

Alle pasienter fikk tilstrekkelig tilskudd av vitamin D og kalsium i studien på postmenopausal osteoporose, i studien på forebygging av kliniske frakturer etter hoftefraktur og i studiene på Pagets beinsykdom (se også pkt. 4.2). I studien på forebygging av kliniske frakturer etter hoftefraktur ble ikke vitamin D-nivået undersøkt rutinemessig, men flesteparten av pasientene fikk en ladningsdose vitamin D i forkant av administreringen av zoledronsyre (se pkt. 4.2).

Lokale reaksjoner

I en stor klinisk studie ble det rapportert om lokale reaksjoner på infusjonsstedet (0,7 %), slik som rødhet, hevelse og/eller smerte, etter administrering av zoledronsyre.

Osteonekrose i kjeven

Det er rapportert tilfeller av osteonekrose i kjeven, hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, inkludert zoledronsyre (se pkt. 4.4). I en stor klinisk studie med 7736 pasienter ble osteonekrose i kjeven rapportert hos én pasient som fikk zoledronsyre og én pasient som fikk placebo. Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert etter markedsføring av zoledronsyre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Klinisk erfaring med akutt overdosering er begrenset. Pasienter som har fått høyere doser enn det som anbefales bør overvåkes nøye. Hvis klinisk signifikant hypokalsemi oppstår etter overdosering, kan dette reverseres ved tilførsel av oralt kalsium og/eller intravenøs infusjon av kalsiumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med effekt på benstruktur og mineralisering, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A08.

Virkningsmekanisme

Zoledronsyre tilhører klassen nitrogenholdige bisfosfonater og virker hovedsakelig på bein. Zoledronsyre hemmer osteoklastmediert beinresorpsjon.

Farmakodynamiske effekter

Bisfosfonatenes selektive virkning på bein er basert på den høye affiniteten til mineralisert bein.

Det viktigste molekylære målet for zoledronsyre i osteoklasten er enzymet farnesylpyrofosfatsyntase. Den langvarige effekten av zoledronsyre skyldes den høye bindingsaffiniteten til det aktive setet til farnesylpyrofosfatsyntase (FPP-syntase) og dens sterke bindingsaffinitet til beinmineral.

Klinisk effekt ved behandling av Pagets beinsykdom

Zoledronsyre ble undersøkt hos mannlige og kvinnelige pasienter over 30 år med primært mild til moderat Pagets beinsykdom bekreftet med røntgen (median nivå av serum alkalisk fosfatase var ved studiestart 2,6–3,0 ganger øvre grenseverdi for normalt aldersspesifikt referanseområde).

Effekten av én infusjon med 5 mg zoledronsyre sammenlignet med daglige doser på 30 mg risedronat i 2 måneder, ble vist i 2 komparative studier med 6 måneders varighet. Etter 6 måneder viste zoledronsyre en respons på 96 % (169/176) og en normalisering av serum alkalisk fosfatase (SAP) på 89 % (156/176), sammenlignet med 74 % (127/171) og 58 % (99/171) for risedronat ($p < 0,001$ for alle).

I de samlede resultatene ble det observert at zoledronsyre og risedronat ga tilsvarende reduksjon av smerteintensitet og grad av smertepåvirkning i løpet av 6 måneder, sammenlignet med baseline.

Pasienter som ble klassifisert som respondere på slutten av den 6 måneder lange hovedstudien var egnet til å delta i en utvidet oppfølgingsperiode. I alt 153 pasienter som ble behandlet med zoledronsyre og 115 pasienter som ble behandlet med risedronat, ble inkludert i den forlengede observasjonsstudien. Etter en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 3,8 år etter dosering var andelen pasienter som avsluttet den utvidede observasjonsperioden fordi de trengte rebehandling (klinisk avgjørelse) høyere for risedronat (48 pasienter, eller 41,7 %) sammenlignet med zoledronsyre (11 pasienter, eller 7,2 %). Gjennomsnittlig tid før avsluttet utvidet observasjonsperiode pga. behov for rebehandling av Pagets etter den initiale dosen var lengre for zoledronsyre (7,7 år) enn for risedronat (5,1 år).

Seks pasienter som oppnådde terapeutisk respons etter 6 måneders behandling med zoledronsyre fikk senere tilbakefall av sykdommen i løpet av den utvidede oppfølgingsperioden. Disse pasientene ble rebehandlet med zoledronsyre etter en gjennomsnittlig periode på 6,5 år fra initial behandling til rebehandling. Fem av de seks pasientene hadde SAP innenfor normalområdet ved måned 6 (Late Observation Carried Forward, LOCF).

Beinhistologi ble evaluert hos 7 pasienter med Pagets beinsykdom 6 måneder etter behandling med 5 mg zoledronsyre. Resultat fra beinbiopsier viste normalt beinvev uten tegn til nedsatt remodellering av bein eller mineraliseringsdefekter. Disse resultatene var i samsvar med målinger av biokjemiske markører, som viser en normal beinomsetning.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanseproduktet som inneholder zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Pagets beinsykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Doser på 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre gitt som enkle og multiple 5- og 15-minutters infusjoner til 64 pasienter, ga følgende farmakokinetiske data, som viste seg å være doseuavhengige.

Distribusjon

Etter å ha igangsatt infusjonen med zoledronsyre, økte plasmakonsentrasjonene av virkestoffet raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon ble oppnådd i slutten av infusjonsperioden, etterfulgt av et raskt fall til <10 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 4 timer og til <1 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 24 timer, med en påfølgende lang periode med svært lav konsentrasjon som ikke oversteg 0,1 % av maksimal plasmakonsentrasjon.

Eliminasjon

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en trefasisk prosess: Rask bifasisk eliminering fra systemisk sirkulasjon, med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer, etterfulgt av en lang eliminasjonsfase med en terminal halveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Det var ingen akkumulering av virkestoffet i plasma etter multiple doser gitt hver 28. dag. De tidlige fordelingsfasene (α og β , med $t_{1/2}$ -verdiene over) indikerer antakelig hurtig opptak i bein og utskillelse via nyrene.

Zoledronsyre metaboliseres ikke og utskilles uendret via nyrene. I løpet av de første 24 timene blir 39 ± 16 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten er hovedsaklig bundet til beinvev. Dette opptaket i bein er felles for alle bisfosfonater og er antageligvis et resultat av den strukturelle likheten til pyrofosfat. Som med andre bisfosfonater er retensjonstiden for zoledronsyre i bein veldig lang. Det frigis svært langsomt fra beinvevet tilbake til den systemiske sirkulasjonen og elimineres via nyrene. Den totale clearance fra kroppen er $5,04 \pm 2,5$ liter/time, uavhengig av dose og upåvirket av kjønn, alder, rase eller kroppsvekt. Inter- og intraindividuell variasjon i plasmaclearance av zoledronsyre var henholdsvis 36 og 34 %. En økning i infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket

en 30 % nedgang i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ikke effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler har blitt utført med zoledronsyre. Zoledronsyre metaboliseres ikke hos mennesker og har vist seg å ha liten eller ingen kapasitet som direkte og/eller irreversibel metabolismeavhengig hemmer av P450-enzymet. Det er derfor lite sannsynlig at zoledronsyre reduserer metabolsk clearance av substanser som metaboliseres via P450-enzymet. Plasmaproteinbindingen for zoledronsyre er ikke høy (ca. 43-55 %) og er uavhengig av konsentrasjonen av zoledronsyre. Interaksjoner som skyldes fortregning forårsaket av legemidler med høy grad av proteinbinding, er derfor ikke sannsynlig.

Spesielle populasjoner (se pkt. 4.2)

Nedsatt nyrefunksjon

Den renale clearance av zoledronsyre var korrelert til kreatininclearance. Renal clearance utgjorde 75 ± 33 % av kreatininclearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/minutt (varierte fra 22 til 143 ml/minutt) i de 64 pasientene som ble undersøkt. Det ble observert små økninger i AUC(0-24t) på ca. 30–40 % hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, og mangel på akkumulering av legemidler gitt som multiple doser, uavhengig av nyrefunksjon. Disse observasjonene indikerer at det ikke er nødvendig med dosejustering av zoledronsyre ved mild (kreatininclearance = 50–80 ml/minutt) og moderat nedsatt nyrefunksjon ned til kreatininclearance på 35 ml/minutt. Bruk av zoledronsyre hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <35 ml/minutt) er kontraindisert på grunn av økt risiko for nyresvikt i denne pasientgruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Den høyeste ikke-letale intravenøse enkeltdose var 10 mg/kg kroppsvekt hos mus og 0,6 mg/kg kroppsvekt hos rotter. I studier med enkeltdose infusjon hos hund ble 1,0 mg/kg (6 ganger anbefalt terapeutisk eksponering hos mennesker basert på AUC), administrert i løpet av 15 minutter, godt tolerert og uten renal påvirkning.

Subkronisk og kronisk toksisitet

I intravenøse infusjonsstudier ble renal tolerabilitet av zoledronsyre hos rotte fastsatt ved administrering av 0,6 mg/kg gitt som 15 minutters infusjoner over et 3-dagers intervall, totalt 6 ganger (for en kumulativ dose som tilsvarer AUC-nivå på ca. 6 ganger human terapeutisk eksponering). Hos hunder ble fem 15-minutters infusjoner på 0,25 mg/kg administrert med 2–3 ukers intervaller (en kumulativ dose som tilsvarer 7 ganger human terapeutisk eksponering), godt tolerert. I intravenøse bolusstudier falt tolererbar dose i takt med økende studievarighet: Hos rotter og hunder ble daglige doser på henholdsvis 0,2 og 0,02 mg/kg godt tolerert i 4 uker. Ved 52 ukers administrering ble kun daglige doser på 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg godt tolerert hos henholdsvis rotter og hunder.

Gjentatt langtidsbehandling som gav kumulativ eksponering som i tilstrekkelig grad var høyere enn maksimalt tilsiktet human eksponering, ga toksiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus og lever, og på administrasjonsstedet. Klinisk betydning av disse funnene er ukjent. De vanligste funnene i studier med gjentatt dosering var økt primær spongiosa i metafysene i de lange beina hos voksende dyr. Dette ble observert ved nesten alle doser, et funn som gjenspeiler virkestoffets farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Reproduksjonstoksisitet

Teratologistudier ble gjort hos to arter, i begge tilfeller som subkutan administrering. Teratogenitet ble observert hos rotter ved doser $\geq 0,2$ mg/kg, i form av ytre og viscerale misdannelser, samt misdannelser i skjelettet. Dystoki ble observert ved den laveste dosen (0,01 mg/kg kroppsvekt) som ble undersøkt hos rotter. Det ble ikke observert noen teratogene eller embryoføtale effekter hos kaniner, til tross for at maternal toksisitet var betydelig ved 0,1 mg/kg på grunn av reduserte nivåer av serumkalsium.

Mutagenitet og karsinogenitet

Zoledronsyre var ikke mutagent i de utførte mutagenitetstestene. Karsinogenitetstester ga ingen holdepunkter for karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol

Natriumsitrat

Vann til injeksjonsvæsker

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per 100 ml dose med Zoledronsyre Hospira, dvs. det er praktisk talt "natriumfritt."

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke komme i kontakt med oppløsninger som inneholder kalsium. Zoledronsyre Hospira må ikke blandes eller gis intravenøst sammen med noen andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet pose: 2 år

Etter anbrudd: 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før administrering brukerens ansvar, og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.6 Emballasje (type og innhold)

100 ml i polypropylenpose med en avvridbar lukkemekanisme i polypropylen med lokk, og en overpose av polyester/polypropylen.

Zoledronsyre Hospira leveres i pakninger med én pose.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering. Aseptiske arbeidsteknikker må benyttes ved tilberedning av infusjonen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/800/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

19. november 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis datoer for innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at et pasientkort om osteonekrose i kjeven er implementert.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE FOR PAKNING MED 1 HETTEGLASS (INKLUDERT BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
4 mg/5 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til intravenøs bruk.
Fortynnes før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Stabil i 24 timer ved 2 °C-8 °C etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zoledronsyre Hospira 4 mg/5 ml
Sterilt konsentrat
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Fortynnes før bruk.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
ESKE FOR PAKNING MED 1 POSE (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En pose inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker og natriumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
4 mg/100 ml (i rondell)
1 pose til intravenøs bruk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/800/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml (i rondell) infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre
Kun til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Hospira UK Limited

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR PAKNING MED 1 POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 5 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver pose med 100 ml inneholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
1 pose til intravenøs bruk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Etter anbrudd: 24 timer ved 2 °C-8 °C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hospira UK Limited
Hurley
SL6 6RJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/800/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zoledronsyre Hospira 5 mg/100 ml (i rondell) infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre
Kun til intravenøs bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Hospira UK Limited

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zoledronsyre Hospira 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zoledronsyre Hospira er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Zoledronsyre Hospira
3. Hvordan Zoledronsyre Hospira gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zoledronsyre Hospira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zoledronsyre Hospira er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Zoledronsyre Hospira er zoledronsyre som tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Zoledronsyre virker ved å feste seg til skjelettet og senke hastigheten av beinomsetningen. Det brukes:

- **Til å forhindre skjelettkomplikasjoner**, f.eks. brudd, hos voksne pasienter med skjelettmetastaser (spredning av kreft fra det stedet kreften opprinnelig oppstod og til skjelettet).
- **Før å redusere mengden kalsium** i blodet hos voksne pasienter når det er for høyt på grunn av en svulst. Svulster kan øke normal beinomsetning ved å øke kalsiummengden som frigis fra skjelettet. Denne tilstanden kalles tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

2. Hva du må vite før du får Zoledronsyre Hospira

Følg alle instruksene fra legen din nøye.

Legen din vil ta blodprøver før du starter behandling med Zoledronsyre Hospira, og vil regelmessig sjekke behandlingen virker på deg.

Du skal ikke få Zoledronsyre Hospira:

- dersom du ammer
- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater (den legemiddelgruppen zoledronsyre tilhører) eller noen av de andre innholdsstoffene i Zoledronsyre Hospira (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du får Zoledronsyre Hospira:

- hvis du har eller har hatt **nyreproblemer**.
- hvis du har eller har hatt **smarter, hevelser eller nummenhet** i kjeven, en "tung følelse" i kjeven, eller hvis en tann har løsnet. Legen din kan anbefale deg å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Zoledronsyre Hospira.

- hvis du får **tannbehandling** eller skal gjennomgå en tannoperasjon, si ifra til tannlegen din at du behandles med Zoledronsyre Hospira og informer legen din om tannbehandlingen din.

Samtidig som du blir behandlet med Zoledronsyre Hospira, bør du opprettholde god munnhygiene (herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk.

Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller avgir puss (væsker), da dette kan være tegn på en tilstand som kalles osteonekrose i kjeven.

Pasienter som gjennomgår kjemoterapi og/eller strålebehandling, som tar steroider, som er under tannkirurgi, som ikke får rutinemessig tannlegebehandling, som har tannkjøtt sykdom, som er røykere, eller som tidligere var behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forhindre skjelettlidelse) kan ha en høyere risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Lave nivåer av kalsium i blodet (hypokalsemi), som noen ganger fører til muskelkramper, tørr hud, brennende følelse, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med zoledronsyre. Uregelmessig hjerterytme (hjerterytmie), anfall, spasmer og rykninger (tetani) har blitt rapportert som en følge av alvorlig hypokalsemi. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende. Informer legen din umiddelbart dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du har hypokalsemi, må dette rettes opp før du får den første dosen med Zoledronsyre Hospira. Du kommer til å få tilstrekkelig tilskudd med kalsium and vitamin D.

Andre legemidler og Zoledronsyre Hospira

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Det er spesielt viktig at du sier ifra til legen dersom du også bruker:

- Aminoglykosider (legemidler som brukes til behandling av alvorlige infeksjoner), kalsitonin (en type legemiddel som brukes til å behandle benskjørhet etter overgangsalder og hyperkalsemi), loop-diuretika (en type legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller ødem) eller andre kalsiumsenkende legemidler, da kombinasjonen av disse med bisfosfonater kan medføre at kalsiummengden i blodet blir for lav.
- Talidomid (et legemiddel som brukes til behandling av en viss type blodkreft som omfatter skjelettet) eller andre legemidler som kan skade nyrene.
- Andre legemidler som inneholder zoledronsyre og som brukes til behandling av osteoporose (beinskjørhet) og andre sykdommer i skjelettet som ikke skyldes kreft, eller et annet bisfosfonat, da de kombinerte effektene av å ta disse legemidlene samtidig med Zoledronsyre Hospira ikke er kjent.
- Antiangiogene legemidler (brukes til behandling av kreft), da kombinasjonen av disse med Zoledronsyre Hospira er blitt forbundet med økt risiko for skjelettskader i kjeven (osteonekrose).

Pasienter som er 65 år og eldre

Zoledronsyre Hospira kan gis til eldre fra 65 år og oppover. Det er ingenting som tyder på at ekstra forsiktighetsregler er nødvendig.

Bruk hos barn og ungdom

Bruk av Zoledronsyre Hospira er ikke anbefalt hos ungdom og barn under 18 år.

Graviditet og amming

Du skal ikke få Zoledronsyre Hospira hvis du er gravid. Fortell legen din hvis du er, eller tror du er gravid.

Du skal ikke få Zoledronsyre Hospira hvis du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det har vært svært sjeldne tilfeller av døsighet og søvnighet ved bruk av Zoledronsyre Hospira. Du bør derfor være forsiktig når du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppgaver som krever full oppmerksomhet.

Zoledronsyre Hospira inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose, dvs. det er praktisk talt "natriumfritt."

3. Hvordan Zoledronsyre Hospira gis

- Zoledronsyre Hospira skal kun gis av helsepersonell som er opplært i å gi bisfosfonater intravenøst, dvs. via en blodåre (vene) (også kjent som i.v. administrasjon).
- Legen din vil anbefale at du drikker nok vann før hver behandling for å forebygge uttørring.
- Følg nøye alle andre instruksjoner gitt av legen din, sykepleier eller apotek.

Hvor mye Zoledronsyre Hospira gis

- Den vanlige enkeltdosen er 4 mg zoledronsyre.
- Hvis du har nyreproblemer vil legen gi deg en lavere dose avhengig av alvorlighetsgraden av nyreproblemet.

Hvor ofte vil du få Zoledronsyre Hospira

- Hvis du får forebyggende behandling mot skjelettkomplikasjoner grunnet skjelettmetastaser vil du få én infusjon av Zoledronsyre Hospira hver 3. til 4. uke.
- Hvis du behandles for å redusere mengden kalsium i blodet ditt vil du vanligvis kun få én infusjon med Zoledronsyre Hospira.

Hvordan Zoledronsyre Hospira gis

- Zoledronsyre Hospira gis som et drypp (infusjon) i en blodåre (vene), og infusjonen vil vare i minst 15 minutter. Zoledronsyre Hospira skal administreres alene i en separat infusjonsslange.

Pasienter som ikke har for mye kalsium i blodet vil få forskrevet tilskudd av kalsium og vitamin D som skal tas hver dag.

Dersom du får for mye av Zoledronsyre Hospira

Dersom du har fått doser som er høyere enn det som er anbefalt, må du overvåkes nøye av legen din. Dette er fordi du kan få unormale mengde av salter i blodet ditt (f.eks. unormale mengder av kalsium, fosfat og magnesium) og/eller at nyrene ikke virker som de skal, inkludert kraftig nedsatt nyrefunksjon. Dersom kalsiummengden din reduseres og blir for lav kan du måtte få tilført kalsium ved infusjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Zoledronsyre Hospira forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må kontakte legen din umiddelbart dersom følgende alvorlige bivirkninger oppstår:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Kraftig nedsatt nyrefunksjon (påvises vanligvis av legen din ved hjelp av visse spesifikke blodprøver).
- Lite kalsium i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Smerter i munn, tenner og/eller kjeven, hevelser eller sår som ikke gror i munnen eller kjeven, pussdannelse, nummenhet eller en "tung følelse" i kjeven, eller en tann som løsner. Dette kan være tegn på skjelettskader i kjeven (osteonekrose). Informer legen og tannlegen din umiddelbart dersom du får slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Zoledronsyre Hospira eller etter at behandlingen er avsluttet.
- Uregelmessig hjerterytm (atrieflimmer) er sett hos pasienter som får zoledronsyre mot postmenopausal osteoporose (beinskjørhet etter overgangsalder). Det er foreløpig ikke avklart om zoledronsyre forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må si ifra til legen din dersom du opplever slike symptomer etter at du har fått zoledronsyre.
- Kraftig allergisk reaksjon: kortpustethet, hevelser hovedsakelig i ansikt og svelg.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Som en følge av lave kalsiumverdier: uregelmessig hjerterytm (hjerterytm, som en følge av hypokalsemi).
- En nyrefunksjons-sykdom som kalles Fanconis syndrom (din lege kan normalt fastslå dette med visse urinprøver).

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Som en følge av lave kalsiumverdier: anfall, nummenhet og tetani (som en følge av hypokalsemi).
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- Osteonekrose har også svært sjeldent blitt sett på andre ben enn kjeven, spesielt hofte eller lår. Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever symptomer som begynnelse eller forverring av verk, smerte eller stivhet samtidig som du blir behandlet med Zoledronic Acid Hospira eller etter at behandlingen er avsluttet.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:**Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):**

- Lite fosfat i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine og influensalignende symptomer som feber, utmattethet, svakhet, døsighet, frysninger og verking i skjelett, ledd og/eller muskler. I de fleste tilfeller er det ikke nødvendig med noen spesiell behandling, og symptomene forsvinner etter kort tid (et par timer eller dager).
- Mage-tarmreaksjoner som kvalme og oppkast, samt manglende matlyst.
- Øyekatarr.
- Lavt antall røde blodceller (anemi).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Overfølsomhetsreaksjoner.
- Lavt blodtrykk.
- Brystsmerte.
- Hudreaksjoner (rødhet og hevelse) på infusjonsstedet, utslett, kløe.
- Høyt blodtrykk, kortpustethet, svimmelhet, angst, søvnforstyrrelser, smaksforstyrrelser, skjelving, kriblende følelse eller nummenhet i hender eller føtter, diaré, forstoppelse, magesmerter, munntørhet.
- Lavt antall hvite blodceller og blodplater.
- Lite magnesium og kalium i blodet. Legen din vil følge opp dette og ta nødvendige forholdsregler.
- Vektøkning.

- Økt svette.
- Søvnighet.
- Tåkesyn, rennende øyne, lysfølsomme øyne.
- Plutselig kuldefølelse med besvimelse, svakhet eller kollaps.
- Pusteproblemer med hvesing eller hosting.
- Elveblest.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Langsom hjerterytme.
- Forvirring.
- Uvanlige brudd i lårbeinet kan oppstå i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter som har vært behandlet for osteoporose over lang tid. Kontakt legen din dersom du får smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken da dette kan være tidlige tegn på et mulig lårbeinsbrudd.
- Interstitiell lungesykdom (betennelse i vev rundt luftblærene i lungene).
- Influensalignende symptomer inkludert leddgikt (artritt) og hevelse i leddene.
- Smertefull rødhet og/eller hevelse i øynene.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Besvimelse som følge av lavt blodtrykk.
- Kraftige smerter i skjelett, ledd og/eller muskler, som av og fører til redusert funksjon og bevegelighet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte **via det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zoledronsyre Hospira

Legen, sykepleier eller apotek vet hvordan Zoledronsyre Hospira skal oppbevares (se avsnitt 6).

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zoledronsyre Hospira

- Virkestoff er zoledronsyre. Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er: mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zoledronsyre Hospira ser ut og innholdet i pakningen

Zoledronsyre Hospira leveres som flytende konsentrat (omtales som ”konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eller ”sterilt konsentrat”) i ett hetteglass. Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre.

Hver pakning inneholder ett hetteglass med konsentrat.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Hospira UK Limited
 Horizon
 Honey Lane
 Hurley
 Maidenhead
 SL6 6RJ
 Storbritannia

Tilvirker

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

BE / LU / NL

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CY

Name: N.Karoullas
Pharmaceutical Trading Co Ltd
33, Artemidos avenue, 6025 Larnaca
Tel: 24656165/ Mob.: 99403969
Email: n.karoullas@ptc-ltd.com

BG / EL / MT / PL / RO / UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

CZ

Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1521 15-0

ES

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PT

Hospira Portugal Lda
(+351) 21 423 55 00

FR

Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

HR

Alvogen d.o.o.
Tél/Tel: + 385 1 6641 830

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IE

Hospira Ireland Sales Limited
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

FI

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

IT
Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvordan tilberede og administrere Zoledronsyre Hospira

- For å tilberede en infusjonsvæske som inneholder 4 mg zoledronsyre, fortynnes Zoledronsyre Hospira konsentrat (5,0 ml) med 100 ml infusjonsvæske som ikke inneholder kalsium eller andre divalente kationer. Ved behov for en lavere dose Zoledronsyre Hospira, ta først ut riktig volum som angitt nedenfor og fortynn dette deretter ytterligere i 100 ml infusjonsvæske. For å unngå uforlikeligheter må infusjonsvæsken som brukes til fortynning være enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml oppløsning.

Ikke bland Zoledronsyre Hospira konsentrat med infusjonsvæsker som inneholder kalsium eller andre divalente kationer slik som Ringer-laktat oppløsning.

Instruksjoner for tilberedning av reduserte doser Zoledronsyre Hospira:

Ta ut riktig volum av væskkonsentratet på følgende måte:

- 4,4 ml for dose på 3,5 mg
- 4,1 ml for dose på 3,3 mg
- 3,8 ml for dose på 3,0 mg
- Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes. Aseptiske teknikker må benyttes ved tilberedning av infusjonen.
- Av mikrobiologiske årsaker bør fortynnet infusjonsvæske brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før administrering brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.
- Zoledronsyreoppløsning gis som én enkelt 15 minutters intravenøs infusjon i en separat infusjonsslange. Hydreringsstatus hos pasientene må vurderes før og etter administrering av Zoledronsyre Hospira, for å sikre at de er tilstrekkelig hydrerte.
- Studier med ulike typer infusjonsslange av polyvinylklorid, polyetylen og polypropylen viste ingen uforlikeligheter med zoledronsyre.
- Siden ingen data vedrørende forlikelighet av Zoledronsyre Hospira med andre intravenøst

administrerte substanser er tilgjengelig, må Zoledronsyre Hospira ikke blandes med andre legemidler/substanser og bør alltid gis via en separat infusjonsslange.

Oppbevaring av Zoledronsyre Hospira

- Oppbevar Zoledronsyre Hospira utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Zoledronsyre Hospira etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen.
- Uåpnet hetteglass krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Fortynnet Zoledronsyre Hospira infusjonsvæske bør brukes umiddelbart for å unngå mikrobiell kontaminering.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zoledronsyre Hospira er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Zoledronsyre Hospira
3. Hvordan Zoledronsyre Hospira gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zoledronsyre Hospira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zoledronsyre Hospira er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Zoledronsyre Hospira er zoledronsyre som tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Zoledronsyre virker ved å feste seg til skjelettet og senke hastigheten av beinomsetningen. Det brukes:

- **Til å forhindre skjelettkomplikasjoner**, f.eks. brudd, hos voksne pasienter med skjelettmetastaser (spredning av kreft fra det stedet kreften opprinnelig oppstod og til skjelettet).
- **For å redusere mengden kalsium** i blodet hos voksne pasienter når det er for høyt på grunn av en svulst. Svulster kan øke normal beinomsetning ved å øke kalsiummengden som frigis fra skjelettet. Denne tilstanden kalles tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

2. Hva du må vite før du får Zoledronsyre Hospira

Følg alle instruksene fra legen din nøye.

Legen din vil ta blodprøver før du starter behandling med Zoledronsyre Hospira, og vil regelmessig sjekke behandlingen virker på deg.

Du skal ikke få Zoledronsyre Hospira:

- dersom du ammer
- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater (den legemiddelgruppen zoledronsyre tilhører) eller noen av de andre innholdsstoffene i Zoledronsyre Hospira (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du får Zoledronsyre Hospira:

- hvis du har eller har hatt **nyreproblemer**.
- hvis du har eller har hatt **smarter, hevelser eller nummenhet** i kjeven, en ”tung følelse” i kjeven, eller hvis en tann har løsnet. Legen din kan anbefale deg å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Zoledronsyre Hospira.
- hvis du får **tannbehandling** eller skal gjennomgå en tannoperasjon, si ifra til tannlegen din at

du behandles med Zoledronsyre Hospira og informer legen din om tannbehandlingen din.

Samtidig som du blir behandlet med Zoledronsyre Hospira, bør du opprettholde god munnhygiene (herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk.

Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller avgir puss (væsker), da dette kan være tegn på en tilstand som kalles osteonekrose i kjeven.

Pasienter som gjennomgår kjemoterapi og/eller strålebehandling, som tar steroider, som er under tannkirurgi, som ikke får rutinemessig tannlegebehandling, som har tannkjøttsykdom, som er røykere, eller som tidligere var behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forhindre skjelett lidelse) kan ha en høyere risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Lave nivåer av kalsium i blodet (hypokalsemi), som noen ganger fører til muskelkramper, tørr hud, brennende følelse, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med zoledronsyre. Uregelmessig hjerterytm (hjerterytm), anfall, spasmer og rykninger (tetani) har blitt rapportert som en følge av alvorlig hypokalsemi. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende. Informer legen din umiddelbart dersom noe av dette gjelder deg. Hvis du har hypokalsemi, må dette rettes opp før du får den første dosen med Zoledronsyre. Du kommer til å få tilstrekkelig tilskudd med kalsium and vitamin D.

Andre legemidler og Zoledronsyre Hospira

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Det er spesielt viktig at du sier ifra til legen dersom du også bruker:

- Aminoglykosider (legemidler som brukes til behandling av alvorlige infeksjoner), kalsitonin (en type legemiddel som brukes til å behandle benskjørhet etter overgangsalder og hyperkalsemi), loop-diuretika (en type legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller ødem) eller andre kalsiumsenkende legemidler, da kombinasjonen av disse med bisfosfonater kan medføre at kalsiummengden i blodet blir for lav.
- Talidomid (et legemiddel som brukes til behandling av en viss type blodkreft som omfatter skjelettet) eller andre legemidler som kan skade nyrene.
- Andre legemidler som inneholder zoledronsyre og som brukes til behandling av osteoporose (beinskjørhet) og andre sykdommer i skjelettet som ikke skyldes kreft, eller et annet bisfosfonat, da de kombinerte effektene av å ta disse legemidlene samtidig med Zoledronsyre Hospira ikke er kjent.
- Antiangiogene legemidler (brukes til behandling av kreft), da kombinasjonen av disse med Zoledronsyre Hospira er blitt forbundet med økt risiko for skjelettskader i kjeven (osteonekrose).

Pasienter som er 65 år og eldre

Zoledronsyre Hospira kan gis til eldre fra 65 år og oppover. Det er ingenting som tyder på at ekstra forsiktighetsregler er nødvendig.

Bruk hos barn og ungdom

Bruk av Zoledronsyre Hospira er ikke anbefalt hos ungdom og barn under 18 år.

Graviditet og amming

Du skal ikke få Zoledronsyre Hospira hvis du er gravid. Fortell legen din hvis du er, eller tror du er gravid.

Du skal ikke få Zoledronsyre Hospira hvis du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det har vært svært sjeldne tilfeller av døsighet og søvnighet ved bruk av Zoledronsyre Hospira. Du bør derfor være forsiktig når du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppgaver som krever full oppmerksomhet.

Zoledronsyre Hospira inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 16 mmol (eller 360 mg) natrium per dose. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter som står på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan Zoledronsyre Hospira gis

- Zoledronsyre Hospira skal kun gis av helsepersonell som er opplært i å gi bisfosfonater intravenøst, dvs. via en blodåre (vene).
- Legen din vil anbefale at du drikker nok vann før hver behandling for å forebygge uttørring.
- Følg nøye alle andre instruksjoner gitt av legen din, sykepleier eller apotek.

Hvor mye Zoledronsyre Hospira gis

- Den vanlige enkeltdosen er 4 mg zoledronsyre.
- Hvis du har nyreproblemer vil legen gi deg en lavere dose avhengig av alvorlighetsgraden av nyreproblemet.

Hvor ofte vil du få Zoledronsyre Hospira

- Hvis du får forebyggende behandling mot skjelettkomplikasjoner grunnet skjelettmetastaser vil du få én infusjon av Zoledronsyre Hospira hver 3. til 4. uke.
- Hvis du behandles for å redusere mengden kalsium i blodet ditt vil du vanligvis kun få én infusjon med Zoledronsyre Hospira.

Hvordan Zoledronsyre Hospira gis

- Zoledronsyre Hospira gis som et drypp (infusjon) i en blodåre (vene), og infusjonen vil vare i minst 15 minutter. Zoledronsyre Hospira skal administreres alene i en separat infusjonsslange.

Pasienter som ikke har for mye kalsium i blodet vil få forskrevet tilskudd av kalsium og vitamin D som skal tas hver dag.

Dersom du får for mye av Zoledronsyre Hospira

Dersom du har fått doser som er høyere enn det som er anbefalt, må du overvåkes nøye av legen din. Dette er fordi du kan få unormale mengde av salter i blodet ditt (f.eks. unormale mengder av kalsium, fosfat og magnesium) og/eller at nyrene ikke virker som de skal, inkludert kraftig nedsatt nyrefunksjon. Dersom kalsiummengden din reduseres og blir for lav kan du måtte få tilført kalsium ved infusjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Zoledronsyre Hospira forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må kontakte legen din umiddelbart dersom følgende alvorlige bivirkninger oppstår:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Kraftig nedsatt nyrefunksjon (påvises vanligvis av legen din ved hjelp av visse spesifikke blodprøver).
- Lite kalsium i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Smerter i munn, tenner og/eller kjeven, hevelser eller sår som ikke gror inne i munnen eller kjeven, pussdannelse, nummenhet eller en "tung følelse" i kjeven, eller en tann som løsner. Dette kan være tegn på skjelettskader i kjeven (osteonekrose). Informer legen og tannlegen din umiddelbart dersom du får slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Zoledronsyre Hospira eller etter at behandlingen er avsluttet.
- Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) er sett hos pasienter som får zoledronsyre mot postmenopausal osteoporose (beinskjørhet etter overgangsalder). Det er foreløpig ikke avklart om zoledronsyre forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må si ifra til legen din dersom du opplever slike symptomer etter at du har fått zoledronsyre.
- Kraftig allergisk reaksjon: kortpustethet, hevelser hovedsakelig i ansikt og svelg.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Som en følge av lave kalsiumverdier: uregelmessig hjerterytme (hjerterytmie, som en følge av hypokalsemi).
- En nyrefunksjons-sykdom som kalles Fanconis syndrom (din lege kan normalt fastslå dette med visse urinprøver).

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer) :

- Som en følge av lave kalsiumverdier: anfall, nummenhet og tetani (som en følge av hypokalsemi).
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- Osteonekrose har også svært sjeldent blitt sett på andre ben enn kjeven, spesielt hofte eller lår. Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever symptomer som begynnelse eller forverring av verk, smerte eller stivhet samtidig som du blir behandlet med Zoledronic Acid Hospira eller etter at behandlingen er avsluttet.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:**Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):**

- Lite fosfat i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer) :

- Hodepine og influensalignende symptomer som feber, utmattethet, svakhet, døsighet, frysninger og verking i skjelett, ledd og/eller muskler. I de fleste tilfeller er det ikke nødvendig med noen spesiell behandling, og symptomene forsvinner etter kort tid (et par timer eller dager).
- Mage-tarmreaksjoner som kvalme og oppkast, samt manglende matlyst.
- Øyekatarr.
- Lavt antall røde blodceller (anemi).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Overfølsomhetsreaksjoner.
- Lavt blodtrykk.
- Brystsmerte.
- Hudreaksjoner (rødhet og hevelse) på infusjonsstedet, utslett, kløe.
- Høyt blodtrykk, kortpustethet, svimmelhet, angst, søvnforstyrrelser, smaksforstyrrelser, skjelving, kriblende følelse eller nummenhet i hender eller føtter, diaré, forstoppelse, magesmerter, munntørrhet.
- Lavt antall hvite blodceller og blodplater.
- Lite magnesium og kalium i blodet. Legen din vil følge opp dette og ta nødvendige forholdsregler.
- Vektøkning.
- Økt svette.

- Søvnighet.
- Tåkesyn, rennende øyne, lysfølsomme øyne.
- Plutselig kuldefølelse med besvimelse, svakhet eller kollaps.
- Pusteproblemer med hvesing eller hosting.
- Elveblest.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Langsom hjerterytme.
- Forvirring.
- Uvanlige brudd i lårbeinet kan oppstå i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter som har vært behandlet for osteoporose over lang tid. Kontakt legen din dersom du får smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken da dette kan være tidlige tegn på et mulig lårbeinsbrudd.
- Interstitiell lungesykdom (betennelse i vev rundt luftblærene i lungene).
- Influensalignende symptomer inkludert leddgikt (artritt) og hevelse i leddene.
- Smertefull rødhet og/eller hevelse i øynene.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Besvimelse som følge av lavt blodtrykk.
- Kraftige smerter i skjelett, ledd og/eller muskler, som av og fører til redusert funksjon og bevegelighet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte **via det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zoledronsyre Hospira

Legen, sykepleier eller apotek vet hvordan Zoledronsyre Hospira skal oppbevares (se avsnitt 6).

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zoledronsyre Hospira

Virkestoff i Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning er zoledronsyre. Hver pose med 100 ml oppløsning inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

1 ml oppløsning inneholder 0,04 mg zoledronsyre (som monohydrat).

- Andre innholdsstoffer er: mannitol, natriumsitrat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zoledronsyre Hospira ser ut og innholdet i pakningen

Zoledronsyre Hospira er en klar og fargeløs oppløsning. Den leveres i 100 ml plastposer som bruksklar infusjonsvæske, oppløsning. En pose inneholder 4 mg zoledronsyre.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Hospira UK Limited
 Horizon
 Honey Lane
 Hurley
 Maidenhead
 SL6 6RJ
 Storbritannia

Tilvirker

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

BE / LU / NL

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

CY

Name: N.Karoullas
Pharmaceutical Trading Co Ltd
33, Artemidos avenue, 6025 Larnaca
Tel: 24656165/ Mob.: 99403969
Email: n.karoullas@ptc-ltd.com

BG / EL / MT / PL / RO / UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

CZ

Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1521 15-0

ES

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PT

Hospira Portugal Lda
(+351) 21 423 55 00

FR

Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

HR

Alvogen d.o.o.
Tél/Tel: + 385 1 6641 830

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IE

Hospira Ireland Sales Limited
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

FI

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

IT
Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvordan tilberede og administrere Zoledronsyre Hospira

Zoledronsyre Hospira infusjonsvæske, oppløsning inneholder 4 mg zoledronsyre i 100 ml ferdiglaget infusjonsvæske til pasienter med normal nyrefunksjon.

- Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes. Aseptiske teknikker må benyttes ved tilberedning av infusjonen.
- Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før administrering brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.
- Zoledronsyreoppløsningen må ikke fortynnes ytterligere eller blandes med andre infusjonsoppløsninger. Den gis som én enkelt 15 minutters intravenøs infusjon i en separat infusjonsslange. Hydreringsstatus hos pasientene må vurderes før og etter administrering av zoledronsyre, for å sikre at de er tilstrekkelig hydrerte.

Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning kan brukes umiddelbart uten ytterligere fortynning hos pasienter med normal nyrefunksjon. Redusert dosering med zoledronsyre, som vist nedenfor anbefales hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

For tilberedning av reduserte doser til pasienter med $CL_{Cr} \leq 60$ ml/minutt ved behandlingsstart, se tabell 1 nedenfor. Fjern det angitte volumet av Zoledronsyre Hospira oppløsning fra posen før administrering.

Tabell 1: Tilberedning av reduserte doser Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/minutt)	Fjern følgende mengde fra Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning (ml)	Justert dose (mg zoledronsyre i 100 ml)*
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

*Doser er beregnet ut fra ønsket AUC på 0,66 (mg×timer/liter) ($CL_{Cr}=75$ ml/minutt). De lavere dosene for pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes å gi samme AUC som observert hos pasienter med kreatininclearance på 75 ml/minutt.

- Studier med ulike typer infusjonsslanger av polyvinylklorid, polyetylen og polypropylen viste ingen uforlikeligheter med zoledronsyre.
- Siden ingen data vedrørende forlikelighet av Zoledronsyre Hospira med andre intravenøst administrerte substanser er tilgjengelig, må Zoledronsyre Hospira ikke blandes med andre legemidler/substanser og bør alltid gis via en separat infusjonsslange.

Oppbevaring av Zoledronsyre Hospira

- Oppbevar Zoledronsyre Hospira utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Zoledronsyre Hospira etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen.
- Posen krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zoledronsyre Hospira 5 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zoledronsyre Hospira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Zoledronsyre Hospira
3. Hvordan Zoledronsyre Hospira gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zoledronsyre Hospira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zoledronsyre Hospira er og hva det brukes mot

Zoledronsyre Hospira inneholder virkestoffet zoledronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater og brukes til behandling av Pagets beinsykdom hos voksne.

Det er normalt at gammelt beinvev fjernes og erstattes av ny beinsubstans. Prosessen kalles remodellering. Ved Pagets beinsykdom er remodelleringen for rask og nytt beinvev dannes på en uorganisert måte, noe som gjør det svakere enn normalt. Dersom sykdommen ikke behandles, kan misdannelser og smerter i skjelettet oppstå, og beinbrudd kan forekomme. Zoledronsyre Hospira virker ved å normalisere remodelleringsprosessen, sikrer at normalt beinvev dannes, og gjenoppretter dermed beinstyrken.

2. Hva du må vite før du får Zoledronsyre Hospira

Følg alle instruksjoner fra lege, apotek eller sykepleier nøye før du får Zoledronsyre Hospira.

Du skal ikke få Zoledronsyre Hospira

- hvis du er allergisk overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har hypokalsemi (dvs. for lavt kalsiumnivå i blodet).
- dersom du har alvorlige nyreproblemer.
- dersom du er gravid.
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du får Zoledronsyre Hospira:

- hvis du blir behandlet med andre legemidler med bisfosfonater, da de kombinerte effektene av å ta disse legemidlene samtidig med Zoledronsyre Hospira ikke er kjent. Dette omfatter f.eks. Zometa eller Aclasta (legemidler som også inneholder zoledronsyre og som brukes til behandling av den samme sykdom eller kreftsykdommer i skjelettet).
- hvis du har eller har hatt nyreproblemer.
- hvis du er forhindret fra å ta et daglig kalsiumtilskudd.
- hvis du har fått fjernet noen eller alle biskjoldkjertlene i halsen kirurgisk.

- hvis du har fått fjernet deler av tarmene.

Hos pasienter som fikk zoledronsyre for osteoporose er det etter markedsføring rapportert en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (benskader i kjeven). Osteonekrose i kjeven kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å prøve å hindre utvikling av osteonekrose i kjeven, da det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. Det er noen forholdsregler du bør ta for å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Før du blir behandlet med Zoledronsyre Hospira må du fortelle legen din, apotek eller sykepleier dersom

- du har noen problemer med munnen din eller tennene dine, som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdommer eller en planlagt tanntrekking;
- du ikke går regelmessig til tannlege eller ikke har hatt en tannsjekk på lang tid;
- du røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer);
- du har tidligere vært behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forebygge skjelettlidelser);
- du bruker medisiner som kalles kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Zoledronsyre Hospira.

Samtidig som du blir behandlet med Zoledronsyre Hospira, bør du opprettholde god munnhygiene (herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk. Hvis du bruker gebiss bør du sørge for at det er tilpasset ordentlig. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), fortell legen din om tannbehandlingen og fortell tannlegen din at du behandles med Zoledronsyre Hospira. Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller væsker, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Oppfølgingstest

Legen din bør ta en blodprøve for å kontrollere nyrefunksjonen din (kreatininnivået) før hver dose med Zoledronsyre Hospira. Det er viktig at du drikker minst to glass væske (f.eks. vann) i løpet av få timer før du får Zoledronsyre Hospira, som avtalt med lege eller sykepleier.

Barn og ungdom

Zoledronsyre Hospira anbefales ikke til noen under 18 år. Bruk av Zoledronsyre Hospira hos barn og ungdom er ikke undersøkt.

Andre legemidler og Zoledronsyre Hospira

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er spesielt viktig at legen vet om alle legemidlene du bruker, spesielt dersom du bruker legemidler som er kjent for å kunne skade nyrene (f.eks. aminoglykosider) eller diuretika ("vanndrivende") som kan føre til uttørring/dehydrering.

Graviditet og amming

Du skal ikke få Zoledronsyre Hospira dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Zoledronsyre Hospira har liten eller ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Dersom du føler deg svimmel mens du bruker Zoledronsyre Hospira skal du ikke kjøre eller bruke maskiner. Vent til du føler deg bedre.

Zoledronsyre Hospira inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose, dvs. det er praktisk talt "natriumfritt."

3. Hvordan Zoledronsyre Hospira gis

Følg nøye alle instruksjoner du får fra lege eller sykepleier. Kontakt lege eller sykepleier hvis du er usikker.

Den vanlige dosen er 5 mg, gitt av legen din eller en sykepleier, som én enkelt infusjon i en blodåre (vene). Infusjonen tar minimum 15 minutter. Zoledronsyre Hospira kan virke i mer enn ett år, og legen din vil fortelle deg om du trenger flere behandlinger.

Legen kan anbefale deg å ta tilskudd av kalsium og vitamin D (f.eks. tabletter) i minst de ti første dagene etter at du har fått Zoledronsyre Hospira. Det er viktig at du følger dette rådet nøye slik at nivået av kalsium i blodet ikke blir for lavt (hypokalsemi) i tiden etter infusjonen. Legen vil informere om symptomer som er forbundet med hypokalsemi.

Zoledronsyre Hospira sammen med mat og drikke

Sørg for at du drikker nok væske (minst ett eller to glass) før og etter behandling med Zoledronsyre Hospira, som avtalt med lege. Dette vil bidra til å forhindre uttørring (dehydrering). Du kan spise normalt de dagene du får Zoledronsyre Hospira. Dette er spesielt viktig for pasienter som bruker vann drivende legemidler (diuretika) og hos eldre pasienter.

Dersom du har glemt å få Zoledronsyre Hospira

Kontakt lege eller sykehuset så snart som mulig for å avtale en ny time.

Før Zoledronsyre Hospira-behandlingen avsluttes

Dersom du vurderer å stoppe behandlingen med Zoledronsyre Hospira, skal du møte opp til den neste avtalte timen og diskutere dette med legen din. Legen din vil gi deg råd og bestemme hvor lenge du bør behandles med Zoledronsyre Hospira.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger forbundet med den første infusjonen er svært vanlig (oppstår hos flere enn 30 % av pasientene), men er mindre vanlig ved påfølgende infusjoner. De fleste av bivirkningene, slik som feber og frysninger, smerter i muskler eller ledd og hodepine, oppstår i løpet av de tre første dagene etter en dose Zoledronsyre Hospira. Symptomene er vanligvis milde til moderate og opphører i løpet av tre dager. Legen din kan anbefale et mildt smertestillende middel som ibuprofen eller paracetamol for å lindre disse bivirkningene. Sannsynligheten for at du får disse bivirkningene med de påfølgende dosene Zoledronsyre Hospira er lavere.

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) er sett hos pasienter som får zoledronsyre mot osteoporose etter overgangsalderen. Det er foreløpig uklart om zoledronsyre forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må si fra til legen din hvis du opplever slike symptomer etter at du har fått Zoledronsyre Hospira.

Hevelse og/eller smerter på infusjonsstedet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

Hudreaksjoner som rødhet.

Hevelse, rødhet, smerte og kløe i øynene eller lysfølsomme øyne.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 10 000 personer)

Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Smerter i munnen og/eller kjeven, hevelser eller sår som ikke gror i munnen eller kjeven, væsking, nummenhet eller en følelse av tung kjeve, eller en tann som løsner: dette kan være tegn på knokkelskade i kjeven (ostenekrose). Rådfør deg med lege og tannlege umiddelbart dersom du får slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Zoledronsyre Hospira eller etter at behandlingen er avsluttet.

Nyresykdom (f.eks. redusert urinproduksjon) kan forekomme. Legen din bør ta en blodprøve for å kontrollere nyrefunksjonen din (kreatininnivået) før hver dose med Zoledronsyre Hospira. Det er viktig at du drikker minst to glass væske (f.eks. vann) i løpet av få timer før du får Zoledronsyre Hospira, som avtalt med lege eller sykepleier.

Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever bivirkninger nevnt ovenfor.

Zoledronsyre Hospira kan også forårsake andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Feber.

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

Hodepine, svimmelhet, kvalme, oppkast, diaré, muskelsmerter, smerter i skjelett og/eller ledd, smerter i rygg, armer eller bein, influensalignende symptomer (f.eks. tretthet, frysninger, ledd- og muskelsmerter), frysninger, tretthetsfølelse og manglende tiltakslust, svakhet, smerter, følelse av uvelhet.

Hos pasienter med Pagets beinsykdom er det rapportert symptomer på lite kalsium i blodet, slik som muskelkramper, nummenhet eller en kriblende følelse, spesielt i området rundt munnen.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer)

Influenza, øvre luftveisinfeksjoner, redusert antall røde blodceller, redusert appetitt, søvnløshet, søvnighet som kan omfatte redusert årvåkenhet og oppmerksomhet, kriblende følelse eller nummenhet, ekstrem tretthet, skjelvinger, midlertidig bevisstløshet, øyeinfeksjon eller irritasjon eller betennelse med smerter og rødhet, følelse av at "det går rundt", økt blodtrykk, rødming, hoste, kortpustethet, magebesvær, buksmerter, forstoppelse, munntørrehet, halsbrann, hudutslett, kraftig svetting, kløe, rødhet i huden, nakkesmerter, stivhet i muskler, skjelett og/eller ledd, hovne ledd, muskelkramper, skuldresmerter, smerter i brystmuskulaturen og brystkassen, leddbetennelse, muskelsvakhet, unormale resultater i tester av nyrefunksjonen, unormalt hyppig vannlating, hevelser i hender, ankler eller føtter, tørste, tannverk, smaksforstyrrelser.

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer)

Uvanlige brudd i lårbeinet kan oppstå i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter som har fått behandling mot osteoporose over lang tid.

Kontakt lege dersom du får smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken siden dette kan være tidlige tegn på et mulig lårbeinsbrudd.

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Alvorlige allergiske reaksjoner inkludert svimmelhet og pustevansker, hevelser hovedsakelig i ansikt og hals, redusert blodtrykk, dehydrering (uttørring) på grunn av bivirkninger som feber, oppkast og diaré.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zoledronsyre Hospira

Legen din, apoteket eller sykepleier vet hvordan Zoledronsyre Hospira skal oppbevares.

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zoledronsyre Hospira 5 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

- Virkestoff er zoledronsyre. Hver pose med 100 ml oppløsning inneholder 5 mg vannfri zoledronsyre (som monohydrat).

1 ml oppløsning inneholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).

- Andre innholdstoffer er: mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zoledronsyre Hospira ser ut og innholdet i pakningen

Zoledronsyre Hospira er en klar og fargeløs oppløsning. Den leveres i 100 ml plastposer som bruksklar infusjonsvæske, oppløsning. Hver pakning inneholder én pose.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Storbritannia

Tilvirker

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

BE / LU / NL

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

BG / EL / MT / PL / RO / UK

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

CZ

Pfizer, spol. s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

ES

Pfizer GEP, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Alvogen d.o.o.
Tél/Tel: + 385 1 6641 830

IE

Hospira Ireland Sales Limited
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

CY

Name: N.Karoullas
Pharmaceutical Trading Co Ltd
33, Artemidos avenue, 6025 Larnaca
Tel: 24656165/ Mob.: 99403969
Email: n.karoullas@ptc-ltd.com

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: +43 (0)1521 15-0

PT

Hospira Portugal Lda
Tel: +351 21 423 55 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

IT

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvordan tilberede og administrere Zoledronsyre Hospira

- Zoledronsyre Hospira er bruksklar.

Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes. Zoledronsyre Hospira må ikke blandes eller gis intravenøst sammen med noen andre legemidler. Zoledronsyre Hospira gis via en infusjonsslange, og med konstant infusjonshastighet. Infusjonstiden må ikke være kortere enn 15 minutter. Zoledronsyre Hospira må ikke komme i kontakt med oppløsninger som inneholder kalsium. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering. Aseptiske arbeidsteknikker må benyttes ved tilberedning av infusjonen. Infusjonen må gis i henhold til standard medisinsk praksis.

Oppbevaring av Zoledronsyre Hospira

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og posen.
- Uåpnet pose krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Etter anbrudd bør preparatet brukes umiddelbart for å unngå mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før administrering brukerens ansvar, og bør normalt ikke overskride 24 timer ved 2 °C–8 °C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for zoledronsyre (indisert for kreft og frakturer) har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Analysen av de individuelle sikkerhetsrapportene fra kliniske studier, spontanrapporter og litteratur identifiserte 62 tilfeller av osteonekrose på andre anatomiske steder knyttet til zoledronsyre, de fleste med forekomst i hofte/lårbenet (46). Forekomsten av osteonekrose er multifaktoriell og er forbundet med ulike risikofaktorer. Det finnes ingen stedsspesifikke risikofaktorer for osteonekrose, bortsett fra ytterligere orale risikofaktorer for kjeve osteonekrose. Det er overvekt av spesifikk plassering (lårbenshode, overarmsbein og condylus medialis på lårben) på grunn av lokale anatomiske egenskaper. Sakene fra sikkerhetsdatabasen rapporterte flere risikofaktorer, inkludert underliggende malignitet, benmetastaser; samtidig behandling med steroider, angiogenesehemmere, strålebehandling, men den nøyaktige underliggende årsaken til osteonekrose ble ikke fastslått. Rapportene av osteonekrose ved zoledronsyre på andre steder antyder tilsvarende rapporteringsfrekvensen (lårben> kne> overarmsbein) sammenlignet med de ofte rammede områdene av osteonekrose basert på anatomiske faktorer. Tiden til utbrudd for forekomsten av osteonekrose har også lignende mønster sammenlignet med osteonekrose av kjeve/ytre øregang. Den medvirkende effekten av zoledronsyrebehandling i disse tilfellene kunne ikke utelukkes. Derfor bør produktinformasjonen oppdateres i avsnitt 4.4 og 4.8 i preparatomtalen med advarsel om osteonekrose på andre anatomiske steder og legge til denne bivirkningen med en hyppighet som er svært sjelden. Pakningsvedlegget oppdateres i samsvar med dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for zoledronsyre (indisert for kreft og frakturer) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder zoledronsyre (indisert for kreft og frakturer) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).