

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Actavis 4 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

En ml koncentrat indeholder 0,8 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klart og farveløst koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

- Forebyggelse af skeletrelaterede hændelser (patologiske frakturer, spinal kompression, strålebehandling eller operation af knogler, eller tumorinduceret hypercalcæmi) hos voksne patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser.
- Behandling af voksne patienter med tumorinduceret hypercalcæmi (TIH).

### 4.2 Dosering og administration

Zoledronsyre Actavis må kun udskrives og administreres til patienter af sundhedspersoner med erfaring i administration af intravenøse bisfosfonater. Patienter i behandling med Zoledronsyre Actavis bør få udleveret indlægssedlen og patienthuskekortet.

#### Dosering

#### Forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser

##### *Voksne og ældre*

Den anbefalede dosis til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser er 4 mg zoledronsyre hver 3. til 4. uge.

Patienterne bør også tage oralt calciumtilskud på 500 mg samt 400 IE D-vitamin daglig.

I beslutningen om at behandle patienter med knoglemetastaser for at forebygge knoglerelaterede hændelser bør det tages med i betragtning, at behandlingen først har virkning efter 2-3 måneder.

#### Behandling af TIH

##### *Voksne og ældre*

Den anbefalede dosis ved hypercalcæmi (albuminkorrigeret serumcalcium  $\geq 12,0$  mg/dl eller  $3,0$  mmol/l) er en enkelt dosis på 4 mg zoledronsyre.

#### *Nyreinsufficiens*

##### *TIH:*

Behandling med Zoledronsyre Actavis til TIH-patienter, som også har svær nyreinsufficiens, bør kun

overvejes efter vurdering af risici og fordele ved behandlingen. I kliniske forsøg blev patienter med serum-kreatinin > 400 mikromol/l eller > 4,5 mg/dl ekskluderet. Det er ikke nødvendigt at dosisjustere patienter med TIH og serum-kreatinin < 400 mikromol/l eller < 4,5 mg/dl (se pkt. 4.4).

*Forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser:*

Når behandling med Zoledronsyre Actavis initieres hos patienter med multiple myelom eller knoglemetastatisk skade fra solide tumorer bør serum-kreatinin og kreatininclearance (CLcr) bestemmes. CLcr beregnes ud fra serum-kreatinin ved brug af Cockcroft-Gault formlen. Zoledronsyre Actavis anbefales ikke til patienter, der før behandlingen initieres, har svær nyreinsufficiens, som i denne population er defineret som CLcr < 30 ml/min. I kliniske forsøg med zoledronsyre blev patienter med serum-kreatinin > 265 mikromol/l eller > 3,0 mg/dl ekskluderet.

Til patienter med knoglemetastaser, der før behandlingen initieres, har mild til moderat nyreinsufficiens, som i denne population er defineret som CLcr 30–60 ml/min, anbefales følgende dosis af Zoledronsyre Actavis (se også pkt. 4.4):

| Baseline kreatinin clearance (ml/min) | Anbefalet dosis af Zoledronsyre Actavis* |
|---------------------------------------|------------------------------------------|
| > 60                                  | 4,0 mg zoledronsyre                      |
| 50-60                                 | 3,5 mg* zoledronsyre                     |
| 40-49                                 | 3,3 mg* zoledronsyre                     |
| 30-39                                 | 3,0 mg* zoledronsyre                     |

\*Dosis er beregnet ud fra forudsætning om et mål-AUC på 0,66 (mg•t/l) (CLcr = 75 ml/min). Den nedsatte dosis til patienter med nyreinsufficiens forventes at give samme AUC, som er set hos patienter med kreatinin clearance på 75 ml/min.

Efter påbegyndelse af behandling bør serum-kreatinin måles før hver dosis af Zoledronsyre Actavis, og behandlingen bør tilbageholdes, hvis nyrefunktionen forværres. Forværring af nyrefunktion blev i kliniske studier defineret som følger:

- Øgning på 0,5 mg/dl eller 44 mikromol/l hos patienter med normal serum-kreatinin ved baseline (< 1,4 mg/dl eller < 124 mikromol/l).
- Øgning på 1,0 mg/dl eller 88 mikromol/l hos patienter med abnorm kreatinin ved baseline (>1,4 mg/dl eller > 124 mikromol/l).

I kliniske studier blev behandling med zoledronsyre først genoptaget når kreatinin-niveauet faldt inden for 10 % over baselineværdien (se pkt. 4.4). Behandling med Zoledronsyre Actavis bør genoptages med den samme dosis som blev givet før afbrydelse af behandlingen.

Pædiatrisk population

Zoledronsyres sikkerhed og virkning hos børn i alderen 1 år til 17 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Zoledronsyre Actavis 4 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning rekonstitueret yderligere i 100 ml (se pkt. 6.6) skal indgives som en enkelt intravenøs infusion over minimum 15 minutter.

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, anbefales nedsatte doser af zoledronsyre (se pkt. "Dosering" ovenfor samt pkt. 4.4).

Instruktion i fremstilling af reducerede doser Zoledronsyre Actavis

Udtag en passende volumen af koncentratet efter følgende:

- 4,4 ml til 3,5 mg dosis
- 4,1 ml til 3,3 mg dosis
- 3,8 ml til 3,0 mg dosis

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Den udtagne mængde af

koncentratet skal fortyndes yderligere i 100 ml sterilt 0,9% w/v natriumklorid- eller 5% w/v glukoseopløsning. Dosis skal indgives som en enkelt intravenøs infusion over minimum 15 minutter.

Zoledronsyre Actavis koncentrat må ikke blandes med calcium eller anden divalent kationholdig infusionsopløsning såsom Ringer-lactatopløsning, og bør indgives som en enkelt intravenøs opløsning i en separat infusionsslange.

Patienter skal holdes velhydrerede før og efter administration af Zoledronsyre Actavis.

#### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof, andre bisfosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Amning (se pkt. 4.6)

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Generelt

Før indgift af Zoledronsyre Actavis skal patienterne vurderes med henblik på at sikre, de er velhydrerede.

Overhydrering bør undgås hos patienter med risiko for hjertesvigt.

Standard hypercalcæmi-relaterede metaboliske parametre som serumniveauer af calcium, fosfat og magnesium, bør monitoreres grundigt efter påbegyndt behandling med Zoledronsyre Actavis. Hvis hypocalcæmi, hypofosfatæmi eller hypomagnesiæmi forekommer kan supplement behandling være nødvendigt i kort tid. Ubehandlede hypercalcæmiske patienter har generelt nogen grad af nedsat nyrefunktion, hvorfor omhyggelig monitorering af nyrefunktionen bør overvejes.

Der er andre lægemidler tilgængelige til osteoporose-indikationer og behandling af Pagets knoglesygdom, som indeholder zoledronsyre som det aktive indholdsstof. Patienter, som behandles med Zoledronsyre Actavis, bør ikke samtidig behandles med sådanne lægemidler eller andre bisfosfonater, da den kombinerede virkning af disse stoffer er ukendt.

##### Nyreinsufficiens

Patienter med TIH og verificeret forværret nyrefunktion bør evalueres på relevant vis, og det bør overvejes om den potentielle gevinst af behandling med Zoledronsyre Actavis opvejer de mulige risici.

Ved beslutning om at behandle patienter med knoglemetastaser til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser, bør det tages i betragtning at behandlingens virkning først indtræder efter 2-3 måneder.

Zoledronsyre, anvendt som indikeret under pkt. 4.1 og 4.2, har været forbundet med rapporter om nedsat nyrefunktion. Faktorer, der kan øge potentialet for nedsættelse af nyrefunktionen, inkluderer dehydrering, allerede eksisterende nyreinsufficiens, adskillige cyklus af zoledronsyre og andre bisfosfonater så vel som brug af andre nefrotoksiske lægemidler. Selvom risikoen reduceres ved administration af 4 mg zoledronsyre over 15 minutter, kan der stadig opstå forværring af nyrefunktionen. Der er rapporteret forværring af nyrefunktion, progression til nyresvigt samt dialyse hos patienter efter initial dosis eller enkeltdosis af 4 mg zoledronsyre. Der er hos nogen patienter også set stigninger i serum-kreatinin ved kronisk administration af zoledronsyre i anbefalede doser til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser, selvom dette er mindre hyppigt.

Patienter bør få deres serum-kreatinin niveau vurderet før hver dosis af Zoledronsyre Actavis. Ved initiering af behandling til patienter med knoglemetastaser og mild til moderat nyreinsufficiens anbefales nedsatte doser af zoledronsyre. Hos patienter, der har påvist forværret nyrefunktion under behandling, bør Zoledronsyre Actavis tilbageholdes. Zoledronsyre Actavis bør kun genoptages, når serum-kreatinin igen er inden for 10% af baseline. Zoledronsyre Actavis behandling bør genoptages med samme dosis som givet før afbrydelse af behandlingen.

I betragtning af zoledronsyes potentielle indflydelse på nyrefunktionen, manglende omfattende kliniske sikkerhedsdata hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (i kliniske studier defineret som serumkreatinin  $\geq 400$  mikromol/l eller  $\geq 4,5$  mg/dl hos patienter med TIH, og  $\geq 265$  mikromol/l eller  $\geq 3,0$  mg/dl hos patienter med henholdsvis cancer og knoglemetastaser) i forhold til deres baseline værdi og kun begrænsede farmakokinetiske data hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ved baselinien (serumkreatinin clearance  $< 30$  ml/min), kan Zoledronsyre Actavis ikke anbefales til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion.

#### Leverinsufficiens

Da der kun eksisterer begrænsede kliniske data for patienter med kraftigt nedsat leverfunktion, kan der ikke gives nogen specifikke anbefalinger for denne patientgruppe.

#### Osteonekrose

##### *Osteonekrose af kæberne*

Osteonekrose af kæberne (ONJ) er blevet rapporteret med frekvensen "ikke almindelig" i kliniske forsøg hos patienter behandlet med zoledronsyre. Erfaringer efter markedsføring og litteratur tyder på hyppigere indberetninger af ONJ afhængigt af tumorens type (avanceret brystkræft, myelomatose). Et studie viste, at ONJ var hyppigere hos myelomatose patienter, sammenlignet med andre kræftpatienter (se pkt. 5.1).

Behandlingens start eller en ny behandling bør udskydes hos patienter med uhelede sår i det bløde væv i munden, undtaget i akutte medicinsk tilfælde. Et tandeftersyn med passende forebyggende tandbehandling og en individuel benefit/risk-vurdering anbefales inden behandling med bisfosfonater hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer skal tages i betragtning, når risikoen for at udvikle osteonekrose af kæberne skal vurderes hos den enkelte patient:

- Bisfosfonatets potens (øget risiko ved højpotente stoffer), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) og kumuleret dosis af bisfosfonater.
- Cancer, følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion), rygning.
- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogenesehæmmere (se pkt. 4.5), stråleterapi i nakke og hoved, kortikosteroider.
- Tandsygdom i anamnesen, dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, invasiv tandbehandling (fx tandudtrækninger) og dårligt tilpassede tandproteser.

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandeftersyn og straks rapportere eventuelle orale symptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse eller vedvarende sår eller sekretion under behandling med Zoledronsyre Actavis. Under behandling bør invasiv tandbehandling udføres med forsigtighed og undgås tæt på administration af zoledronsyre. For patienter, som udvikler osteonekrose af kæberne under behandling med bisfosfonater, kan tandoperationer forværre disse forhold. For patienter med behov for tandoperationer er der ikke nogen tilgængelige data, der viser, om stop af behandlingen med bisfosfonater reducerer risikoen for osteonekrose af kæben.

Planen for patienter, der udvikler osteonekrose, bør laves i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller oral kirurg med ekspertise i osteonekrose. Midlertidig afbrydelse af zoledronsyrebehandling bør overvejes, indtil tilstanden er afhjulpet og bidragende risikofaktorer er mindsket så vidt muligt.

##### *Osteonekrose af andre anatomiske steder*

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisfosfonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen inkluderer steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisfosfonater, og som udviser øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

Derudover har der været sporadiske rapporter om osteonekrose af andre steder, inklusive hoften og femur. Disse tilfælde blev overvejende rapporteret hos voksne cancer-patienter, som blev behandlet med zoledronsyre.

#### Muskel- og knoglesmerter

Ved erfaring efter markedsføring er der rapporteret om alvorlige og lejlighedsvis invaliderende knogle-, led-, og/eller muskelsmerter hos patienter, der modtog zoledronsyre efter anvisningerne under pkt. 4.1 og 4.2. Sådanne rapporter har dog været sjældent forekommende. Tidsrummet til forekomst af symptomer varierede fra én dag til flere måneder efter behandlingsstart. De fleste patienter havde symptomlindring efter afslutning af behandling. Nogle havde tilbagevendende symptomer ved gentagen behandling med zoledronsyre eller med andre bisfosfonater.

#### Atypiske frakturer på femur

Der er rapporteret om atypiske subtrochantære og diafyseale femurfrakturer ved bisfosfonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblikke frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, men nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisfosfonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskafet. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisfosfonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisfosfonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

#### Hypokalcæmi

Hypokalcæmi er blevet rapporteret hos patienter i behandling med zoledronsyre. Hjerterytmie og neurologiske bivirkninger (herunder kramper, hypæstesi og tetani) er blevet rapporteret sekundært til tilfælde af alvorlig hypokalcæmi. Der er blevet rapporteret alvorlige, hospitalskrævende tilfælde af hypokalcæmi. I nogle tilfælde er livstruende hypokalcæmi forekommet (se pkt. 4.8). Der skal udvises forsigtighed, når zoledronsyre gives sammen med lægemidler, der vides at forårsage hypokalcæmi, da de kan have en synergistisk virkning, resulterende i svær hypokalcæmi (se pkt 4.5). Serumcalcium bør måles og hypokalcæmi korrigeres, inden zoledronsyre-behandling påbegyndes. Patienterne skal have tilstrækkeligt tilskud af calcium og vitamin D.

#### Hjælpstof(fer)

##### *Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

I kliniske studier er zoledronsyre, anvendt som indikeret under pkt. 4.1 og 4.2, indgivet samtidig med almindeligt anvendte anticancerlægemidler, diuretika, antibiotika og analgesika uden tilsyneladende kliniske interaktioner. Zoledronsyre udviser ingen mærkbar binding til plasmaproteiner og hæmmer ikke de humane P450-enzymen *in vitro* (se pkt. 5.2), men der er ikke udført nogen formelle kliniske interaktionsstudier.

Der tilrådes forsigtighed, når bisfosfonater indgives sammen med aminoglykosider, calcitonin eller loop-diuretika, da disse stoffer kan have en additiv virkning og give et lavere serumcalciumniveau i længere perioder end påkrævet (se pkt 4.4).

Der bør udvises forsigtighed når Zoledronsyre Actavis anvendes sammen med andre potentielt nefrotoksiske lægemidler. Opmærksomheden henledes endvidere på muligheden for udvikling af

hypomagnesæmi under behandlingen.

Hos patienter med multiple myelomer kan risikoen for nedsat nyrefunktion øges når Zoledronsyre Actavis anvendes i kombination med thalidomid.

Der tilrådes forsigtighed, når Zoledronsyre Actavis indgives sammen med anti-angiogene lægemidler, da der er set en øget hyppighed af osteonekrose af kæberne hos patienter i samtidig behandling med disse lægemidler.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af zoledronsyre til gravide kvinder. Dyreforsøg med zoledronsyre har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Zoledronsyre Actavis bør ikke anvendes under graviditet. Kvinder i den fertile alder skal tilrådes at undgå at blive gravide.

##### Amning

Det er ikke kendt, om zoledronsyre bliver udskildt med modermælken. Zoledronsyre Actavis er kontraindikeret hos kvinder, der ammer (se pkt 4.3).

##### Fertilitet

Zoledronsyres potentielle uønskede virkninger på fertiliteten blev vurderet i rotter hos forældre og F1 generationen. Dette resulterede i unormalt store farmakologiske virkninger, der menes at være relateret til stoffets hæmning af knogle-calcium-metabolismen, resulterende i periparturient hypocalcæmi, en klassevirkning for bisfosfonater, dystoci og afslutning af forsøget før tid. Disse resultater forhindrede bestemmelsen af zoledronsyres definitive virkning på fertiliteten hos mennesker.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Bivirkninger såsom svimmelhed og somnolens kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, der skal derfor iagttages forsigtighed når Zoledronsyre Actavis anvendes i forbindelse med bilkørsel og betjening af maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Opsummering af sikkerhedsprofilen

Inden for 3 dage efter indgivelse af zoledronsyre, anvendt som indikeret under pkt. 4.1 og 4.2, er en akut fasereaktion almindeligvis blevet indrapporteret med symptomer som knoglesmerter, feber, træthed, artralgi, myalgi, stivhed og arthritis med efterfølgende hævelse af led. Disse symptomer aftager som regel inden for få dage (se beskrivelse af udvalgte bivirkninger).

Følgende er de vigtigste identificerede risici med zoledronsyre for de godkendte indikationer: Nedsat nyrefunktion, osteonekrose af kæberne, akut fasereaktion, hypocalcæmi, atrieflimren, anafylaksi, interstitiel lungesygdom. Frekvenserne for hver af de identificerede risici er vist i Tabel 1.

##### Tabel med liste over bivirkninger

De følgende bivirkninger, opført i Tabel 1, er samlet fra kliniske forsøg og post-marketing rapporter efter fortrinsvis kronisk behandling med 4 mg zoledronsyre:

##### **Tabel 1**

Bivirkningerne er ordnet under overskrifter om hyppighed, den hyppigste først, ved brug af de følgende konventionelle regler: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|                                                                |                  |                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Blod og lymfesystem</b>                                     |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Almindelig:      | Anæmi                                                                                                                                                                           |
|                                                                | Ikke almindelig: | Trombocytopeni, leukopeni                                                                                                                                                       |
|                                                                | Sjælden:         | Pancytopeni                                                                                                                                                                     |
| <b>Immunsystemet</b>                                           |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Ikke almindelig: | Overfølsomhedsreaktioner                                                                                                                                                        |
|                                                                | Sjælden:         | Angioneurotisk ødem                                                                                                                                                             |
| <b>Psykiske forstyrrelser</b>                                  |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Ikke almindelig: | Angst, søvnforstyrrelser                                                                                                                                                        |
|                                                                | Sjælden:         | Konfusion                                                                                                                                                                       |
| <b>Nervesystemet</b>                                           |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Almindelig:      | Hovedpine                                                                                                                                                                       |
|                                                                | Ikke almindelig: | Svimmelhed, paræstesier, dysgeusi, hypæstesi, hyperæstesi, tremor, somnolens                                                                                                    |
|                                                                | Meget sjælden:   | Kramper, hypæstesi og tetani (sekundært til hypokalcæmi)                                                                                                                        |
| <b>Øjne</b>                                                    |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Almindelig:      | Konjunktivitis                                                                                                                                                                  |
|                                                                | Ikke almindelig: | Sløret syn, sklerit og orbital inflammation                                                                                                                                     |
|                                                                | Sjælden:         | Uveitis                                                                                                                                                                         |
|                                                                | Meget sjælden:   | Episcleritis                                                                                                                                                                    |
| <b>Hjerte</b>                                                  |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Ikke almindelig: | Hypertension, hypotension, atrieflimren, hypotension førende til synkope eller kredsløbssvigt                                                                                   |
|                                                                | Sjælden:         | Bradykardi, hjertearytmi (sekundært til hypokalcæmi)                                                                                                                            |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>                         |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Ikke almindelig: | Dyspnø, hoste, bronkokonstriktion                                                                                                                                               |
|                                                                | Sjælden:         | Interstitiel lungesygdom                                                                                                                                                        |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                                       |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Almindelig:      | Kvalme, opkastning, nedsat appetit                                                                                                                                              |
|                                                                | Ikke almindelig: | Diarré, obstipation, abdominalsmerter, dyspepsi, stomatitis, mundtørhed                                                                                                         |
| <b>Hud og subkutane væv</b>                                    |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Ikke almindelig: | Pruritus, udslæt (inklusive erythematøst og makuløst udslæt), øget svedtendens                                                                                                  |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>                       |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Almindelig:      | Knoglesmerter, myalgi, ledsmerter, generel smerte                                                                                                                               |
|                                                                | Ikke almindelig: | Muskelspasmer, osteonekrose af kæberne                                                                                                                                          |
|                                                                | Meget sjælden:   | Osteonekrose af øregangen (klasse-bivirkning for bisfosfonater) og andre anatomiske steder, inklusive femur og hofte.                                                           |
| <b>Nyrer og urinveje</b>                                       |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Almindelig:      | Nedsat nyrefunktion                                                                                                                                                             |
|                                                                | Ikke almindelig: | Akut nyresvigt, hæmaturi, proteinuri                                                                                                                                            |
|                                                                | Sjælden:         | Erhvervet Fanconis syndrom                                                                                                                                                      |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> |                  |                                                                                                                                                                                 |
|                                                                | Almindelig:      | Feber, influenzalignende syndrom (inkluderende træthed, kulderystelser, utilpashed og hedeture)                                                                                 |
|                                                                | Ikke almindelig: | Asteni, perifere ødemer, reaktioner ved injektionsstedet (inklusive smerter, irritation, hævelse, induration), brystsmerter, vægtøgning, anafylaktisk reaktion/shock, urticaria |

|                      |                   |                                                               |
|----------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------|
|                      | Sjælden:          | Arthritis og hævede led som symptomer på en akut fasereaktion |
| <b>Undersøgelser</b> |                   |                                                               |
|                      | Meget almindelig: | Hypofosfatæmi                                                 |
|                      | Almindelig:       | Øgninger i serumkreatinin og serumurea, hypocalcæmi           |
|                      | Ikke almindelig:  | Hypomagnesæmi, hypokaliæmi                                    |
|                      | Sjælden:          | Hyperkaliæmi, hypernatriæmi                                   |

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Nedsat nyrefunktion

Zoledronsyre Actavis, anvendt som indikeret under pkt. 4.1 og 4.2, er blevet forbundet med rapporter om nedsat nyrefunktion. I en pooled analyse af sikkerhedsdata fra zoledronsyre-registreringsstudier vedrørende forebyggelse af skelet-relaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser, var frekvensen af bivirkninger med relation til nedsat nyrefunktions og som formodes at være relateret til zoledronsyre, følgende: multipelt myeloma (3,2%), prostatacancer (3,1%), brystcancer (4,3%), lungecancer og andre solide tumorer (3,2%). Faktorer, der kan øge potentialet for nedsættelse af nyrefunktionen, inkluderer dehydrering, allerede eksisterende nyreinsufficiens, flere behandlingscykluser af zoledronsyre eller andre bisfosfonater så vel som brug af andre nefrotoksiske lægemidler eller brug af en kortere infusionstid end anbefalet på nuværende tidspunkt. Der er rapporteret forværring af nyrefunktion, progression til nyresvigt samt dialyse hos patienter efter initial dosis eller enkeltdosis af 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

#### Osteonekrose af kæberne

Tilfælde af osteonekrose i kæberne er blevet rapporteret, overvejende hos cancerpatienter i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom zoledronsyre (se pkt. 4.4). Mange af disse patienter har også modtaget kemoterapi og kortikosteroider og viste tegn på lokal infektion inklusive osteomyelitis. Størstedelen af rapporterne referer til cancerpatienter, som har fået trukket en tand ud eller har fået foretaget andre tandoperationer.

#### Atrieflimren

I et 3-års, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie, som evaluerede virkning og sikkerhed af zoledronsyre 5 mg én gang årligt versus placebo ved behandling af postmenopausal osteoporose (PMO), var den generelle forekomst af atrieflimren 2,5 % (96 ud af 3.862) og 1,9 % (75 ud af 3.852) hos patienter, som fik henholdsvis zoledronsyre 5 mg og placebo. Frekvensen af atrieflimren som alvorlig utilsigtigt hændelse var 1,3 % (51 ud af 3.862) og 0,6 % (22 ud af 3.852) hos patienter som fik henholdsvis zoledronsyre 5 mg og placebo. Skævheden som blev observeret i studiet er ikke observeret i andre studier med zoledronsyre, ej heller i studier med zoledronsyre 4 mg hver 3-4 uge i onkologiske patienter. Mekanismen bag den øgede forekomst af atrieflimren i dette ene kliniske studie er ukendt.

#### Akut fasereaktion

Denne bivirkning består af en række symptomer der inkluderer feber, myalgi, hovedpine, smerter i arme og ben, kvalme, opkastning, diarré, artralgi og arthritis med efterfølgende hævede led. Starttidspunktet er  $\leq 3$  dage efter infusion med zoledronsyre (anvendt som indikeret under pkt. 4.1 og 4.2), og reaktionen er også refereret til ved brug af termerne "influenza-lignende symptomer" eller "symptomer efter dosering".

#### Atypiske femurfrakturer

Efter markedsføringen er følgende bivirkninger blevet rapporteret (hyppighed sjælden): Atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer (bisfosfonat klassevirkning).

#### Hypokalcæmi-relaterede bivirkninger

Hypokalcæmi er en vigtig, identificeret risiko ved zoledronsyre ved de godkendte indikationer. Baseret på evalueringen af både kliniske studier og tilfælde post-marketing er der tilstrækkelig evidens til at understøtte en sammenhæng mellem zoledronsyre-behandling og de rapporterede tilfælde af hypokalcæmi og den sekundære udvikling af hjertearytmi. Desuden er der en påviselig association

mellem hypokalcæmi og de sekundære neurologiske bivirkninger, der er rapporteret i disse tilfælde, herunder kramper, hypæstesi og tetani (se pkt. 4.4).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Klinisk erfaring med akut overdosering af zoledronsyre er begrænset. Indgivelse af doser op til 48 mg af zoledronsyre er fejlagtigt blevet rapporteret. Patienter, som har fået højere doser end de anbefalede (se pkt. 4.2), bør derfor overvåges nøje, eftersom nedsat nyrefunktion (inklusive nyresvigt) og serum-elektrolyt (inklusive calcium, fosfor og magnesium) forstyrrelser er blevet observeret. I tilfælde af hypocalcæmi bør calciumglukonat-infusioner administreres, hvis det er klinisk indikeret.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til brug for behandling af knoglesygdomme, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08

Zoledronsyre tilhører gruppen af bisfosfonater og virker primært på knoglerne. Det er en inhibitor af osteoklastisk knogleresorption.

Bisfosfonaters selektive virkning på knogler er baseret på deres høje affinitet for mineraliseret knogle, men den præcise molekylære mekanisme, der fører til inhibition af osteoklastaktiviteten, er stadig ukendt. I langsigtede dyreundersøgelser inhiberer zoledronsyre knogleresorptionen uden negativ påvirkning af knogledannelse, knoglemineralisation eller knoglernes mekaniske egenskaber.

Ud over at være en potent hæmmer af knogleresorption, har zoledronsyre også adskillige anti-tumor egenskaber der kan bidrage til den samlede virkning i behandling af metastaserende knoglesygdom. Følgende egenskaber er vist i non-kliniske undersøgelser:

- *In vivo*: Hæmning af osteoklastisk knogleresorption, hvilket ændrer knoglemarvens mikromiljø og mindsker bidraget til tumorcellevæksten, den anti-angiogenetiske aktivitet og anti-smerte aktiviteten.
- *In vitro*: Hæmning af osteoblastdannelse, direkte cytostatisk og pro-apoptotisk aktivitet på tumorceller, synergistisk cytostatisk virkning med andre anti-cancermedler, anti-adhæsion-/invasionsaktivitet.

#### Resultater fra kliniske studier vedrørende forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser

Det første randomiserede, dobbeltblinde placebo-kontrollerede studie sammenlignede zoledronsyre 4 mg med placebo med henblik på forebyggelse af skeletrelaterede hændelser (SRE'er) hos patienter med prostatacancer. zoledronsyre 4 mg reducerede signifikant andelen af patienter, der oplevede mindst én skeletrelateret hændelse (SRE), forsinkede den gennemsnitlige tid til første SRE med > 5 måneder og reducerede den årlige incidens af hændelser per patient - skeletal morbiditet. Analyser af gentagne hændelser viste risikoreduktion på 36 % i udviklingen af skeletrelaterede hændelser i zoledronsyre 4 mg-gruppen sammenlignet med placebo. Patienter, der fik zoledronsyre 4 mg, indberettede mindre stigning i smerter end patienter, der fik placebo, og forskellen nåede signifikansniveauet ved måned 3, 9, 21 og 24. Færre zoledronsyre 4 mg-patienter oplevede patologiske frakturer. Behandlingsvirkning var mindre udtalt hos patienter med blastiske læsioner. Virkningsresultaterne kan ses i Tabel 2.

I et andet studie inkluderende andre solide tumorer end bryst- eller prostatacancer, reducerede

zoledronsyre 4 mg signifikant andelen af patienter med SRE'er, forsinkede gennemsnitstiden til første SRE med > 2 måneder og reducerede den skeletale morbiditets rate. Analyser af gentagne hændelser viste risikoreduktion på 30,7 % i udviklingen af skeletrelaterede hændelser i zoledronsyre 4 mg-gruppen sammenlignet med placebo. Virkningsresultaterne kan ses i Tabel 3.

**Tabel 2:** Virkningsresultater (patienter med prostatacancer i hormonbehandling)

|                                                 | <u>Enhver SRE (+TIH)</u> |         | <u>Frakturer*</u> |         | <u>Strålebehandling af knogler</u> |         |
|-------------------------------------------------|--------------------------|---------|-------------------|---------|------------------------------------|---------|
|                                                 | Zoledronsyre 4 mg        | Placebo | Zoledronsyre 4 mg | Placebo | Zoledronsyre 4 mg                  | Placebo |
| N                                               | 214                      | 208     | 214               | 208     | 214                                | 208     |
| Andel af patienter med SRE'er (%)               | 38                       | 49      | 17                | 25      | 26                                 | 33      |
| p-værdi                                         | 0,028                    |         | 0,052             |         | 0,119                              |         |
| Mediantid til SRE (dage)                        | 488                      | 321     | NR                | NR      | NR                                 | 640     |
| p-værdi                                         | 0,009                    |         | 0,020             |         | 0,055                              |         |
| Skeletal morbiditets rate                       | 0,77                     | 1,47    | 0,20              | 0,45    | 0,42                               | 0,89    |
| p-værdi                                         | 0,005                    |         | 0,023             |         | 0,060                              |         |
| Reduktion i risiko for gentagne hændelser** (%) | 36                       | -       | NA                | NA      | NA                                 | NA      |
| p-værdi                                         | 0,002                    |         | NA                |         | NA                                 |         |

\* Inkluderer vertebrale og non-vertebrale frakturer

\*\* Indeholder alle skeletrelaterede hændelser, det totale antal samt tid til hver hændelse under undersøgelsen.

NR Ikke nået (Not Reached)

NA Ikke relevant (Not Applicable)

**Tabel 3:** Virkningsresultater (solide tumorer udover bryst- og prostatacancer)

|                                                 | <u>Enhver SRE (+TIH)</u> |         | <u>Frakturer*</u> |         | <u>Strålebehandling af knogler</u> |         |
|-------------------------------------------------|--------------------------|---------|-------------------|---------|------------------------------------|---------|
|                                                 | Zoledronsyre 4 mg        | Placebo | Zoledronsyre 4 mg | Placebo | Zoledronsyre 4 mg                  | Placebo |
| N                                               | 257                      | 250     | 257               | 250     | 257                                | 250     |
| Andel af patienter med SRE'er (%)               | 39                       | 48      | 16                | 22      | 29                                 | 34      |
| p-værdi                                         | 0,039                    |         | 0,064             |         | 0,173                              |         |
| Mediantid til SRE (dage)                        | 236                      | 155     | NR                | NR      | 424                                | 307     |
| p-værdi                                         | 0,009                    |         | 0,020             |         | 0,079                              |         |
| Skeletal morbiditets rate                       | 1,74                     | 2,71    | 0,39              | 0,63    | 1,24                               | 1,89    |
| p-værdi                                         | 0,012                    |         | 0,066             |         | 0,099                              |         |
| Reduktion i risiko for gentagne hændelser** (%) | 30,7                     | -       | NA                | NA      | NA                                 | NA      |
| p-værdi                                         | 0,003                    |         | NA                |         | NA                                 |         |

\* Inkluderer vertebrale og non-vertebrale frakturer

\*\* Indeholder alle skeletrelaterede hændelser, det totale antal samt tid til hver hændelse under undersøgelsen.

NR Ikke nået (Not Reached)  
 NA Ikke relevant (Not Applicable)

I et tredje fase III randomiseret, dobbeltblindt studie blev 4 mg zoledronsyre eller 90 mg pamidronat administreret hver 3. til 4. uge sammenlignet hos patienter med multiple myelomer eller brystkræft og mindst én knoglelæsion. Resultaterne viste, at 4 mg zoledronsyre havde sammenlignelig virkning med 90 mg pamidronat til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser (SRE). Analysen vedrørende gentagne hændelser afslørede en signifikant risikoreduktion på 16 % hos patienter behandlet med 4 mg zoledronsyre sammenlignet med patienter behandlet med pamidronat. Virkningsresultaterne kan ses i Tabel 4.

**Tabel 4:** Virkningsresultater (patienter med brystcancer eller multiple myelomer)

|                                                 | <u>Enhver SRE (+TIH)</u> |           | <u>Frakturer*</u> |           | <u>Strålebehandling af knogler</u> |           |
|-------------------------------------------------|--------------------------|-----------|-------------------|-----------|------------------------------------|-----------|
|                                                 | Zoledronsyre 4 mg        | Pam 90 mg | Zoledronsyre 4 mg | Pam 90 mg | Zoledronsyre 4 mg                  | Pam 90 mg |
| N                                               | 561                      | 555       | 561               | 555       | 561                                | 555       |
| Andel af patienter med SRE'er (%)               | 48                       | 52        | 37                | 39        | 19                                 | 24        |
| p-værdi                                         | 0,198                    |           | 0,653             |           | 0,037                              |           |
| Mediantid til SRE (dage)                        | 376                      | 356       | NR                | 714       | NR                                 | NR        |
| p-værdi                                         | 0,151                    |           | 0,672             |           | 0,026                              |           |
| Skeletal morbiditet                             | 1,04                     | 1,39      | 0,53              | 0,60      | 0,47                               | 0,71      |
| p-værdi                                         | 0,084                    |           | 0,614             |           | 0,015                              |           |
| Reduktion i risiko for gentagne hændelser** (%) | 16                       | -         | NA                | NA        | NA                                 | NA        |
| p-værdi                                         | 0,030                    |           | NA                |           | NA                                 |           |

\* Inkluderer vertebrale og non-vertebrale frakturer

\*\* Indeholder alle skeletrelaterede hændelser, det totale antal samt tid til hver hændelse under undersøgelsen.

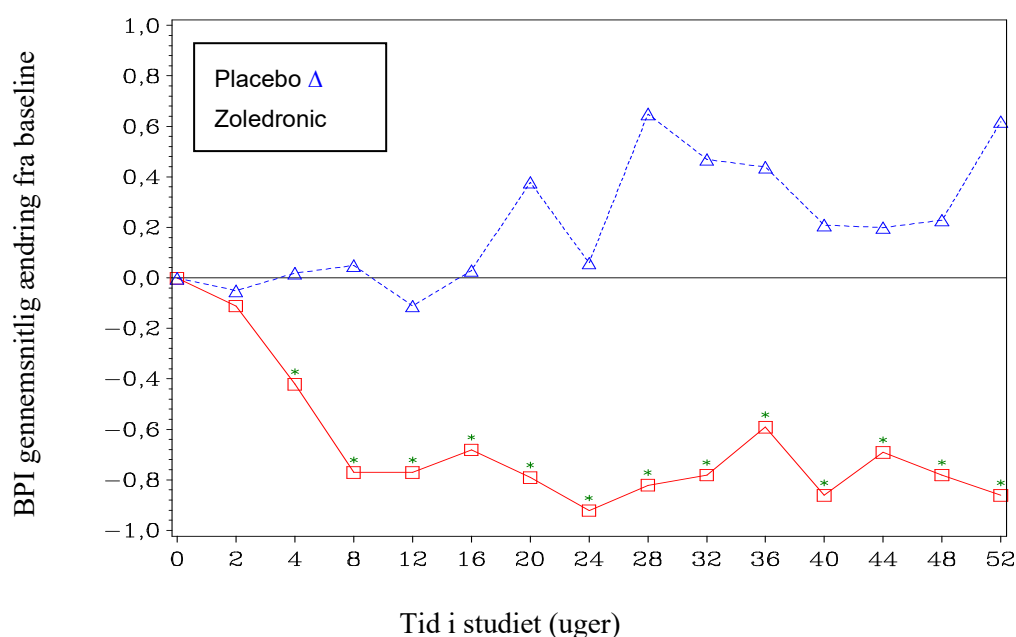
NR Ikke nået (Not Reached)  
 NA Ikke relevant (Not Applicable)

Zoledronsyre 4 mg blev også undersøgt i et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie i 228 patienter med dokumenterede knoglemetastaser fra brystkræft, for at evaluere virkningen af 4 mg zoledronsyre på skeletrelaterede hændelser (SRE) forekomsts-ratio beregnet som det totale antal af SRE hændelser (eksklusiv hypercalcæmi og justeret for tidligere frakturer) delt med den totale risikoperiode. Patienterne fik enten 4 mg zoledronsyre eller placebo hver fjerde uge i et år. Patienterne var lige fordelt mellem den zoledronsyrebehandlede og placebo grupperne.

SRE forekomsten (hændelser/person-år) var 0,628 for zoledronsyre og 1,096 for placebo. Andelen af patienter med mindst én SRE (eksklusiv hypercalcæmi) var 29,8 % i den zoledronsyrebehandlede gruppe sammenlignet med 49,6 % i placebo gruppen (p=0,003). Median tiden for fremkomst af den første SRE blev ikke nået i den zoledronsyrebehandlede studiearm ved slutningen af studiet og var signifikant forlænget sammenlignet med placebo (p=0,007). Zoledronsyre 4 mg reducerede risikoen for SRE med 41% i en analyse med multiple hændelser (risikoforhold=0,59, p=0,019) sammenlignet med placebo.

I den zoledronsyrebehandlede gruppe blev statistisk signifikante forbedringer i smerte-scoringer (ved brug af Brief Pain Inventory, BPI) set ved 4 uger og ved hver efterfølgende tidsmåling i løbet af studiet, når sammenlignet med placebo (Figur 1). Smerte scoringen for zoledronsyre var konsekvent under baseline og smertereduktionen var ledsaget af en tendens til nedsat smertestillende score.

**Figur 1: Gennemsnitlige ændringer fra baseline i BPI scoringer. Statistisk signifikante forskelle er markeret (\* $p < 0,05$ ) for sammenligning mellem behandlinger (4 mg zoledronsyre vs. placebo)**



#### CZOL446EUS122/SWOG studiet

Det primære formål med dette observationsstudie var at estimere den samlede forekomst af osteonekrose i kæben (ONJ) efter 3 år hos kræftpatienter med knoglemetastaser behandlet med zoledronsyre. Behandling til hæmning af osteoklastaktivitet, andre kræftbehandlinger og tandpleje blev udført i henhold til klinisk praksis for bedst at repræsentere akademisk og samfundsbase ret behandling. Tandundersøgelse ved baseline blev anbefalet, men var ikke obligatorisk.

Blandt de 3491 evaluerbare patienter, blev 87 af tilfældene med en ONJ diagnose bekræftet. Den overordnede estimerede samlede forekomst af bekræftet ONJ efter 3 år var 2,8 % (95 % CI: 2,3-3,5 %). Raten var 0,8 % efter 1 år og 2,0 % efter 2 år. Raten af bekræftede ONJ tilfælde efter 3 år var højest hos patienter med myelomatose (4,3 %) og lavest hos patienter med brystkræft (2,4 %). Antal bekræftede tilfælde af ONJ var statistisk signifikant højere hos patienter med myelomatose ( $p = 0,03$ ) end ved andre kræfttyper tilsammen.

#### Resultater fra kliniske undersøgelser vedrørende behandling af TIH

Kliniske studier af tumorinduceret hypercalcæmi (TIH) viser, at virkningen af zoledronsyre er karakteriseret ved fald i serumcalcium og urinudskillelse af calcium. I fase I doseringsundersøgelser i patienter med mild til moderat tumorinduceret hypercalcæmi (TIH), var den afprøvede effektive dosis cirka 1,2-2,5 mg.

For at vurdere virkningerne af 4 mg zoledronsyre i forhold til 90 mg pamidronat blev resultaterne af to pivotale multicenterundersøgelser af patienter med TIH kombineret i en forud planlagt analyse. Der optrådte hurtigere normalisering af korregeret serumcalcium på 4. dag for 8 mg zoledronsyre og på 7. dag for 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater blev observeret:

**Tabel 5: Andel af patienter med fuldt respons pr. dag i de kombinerede TIH-studier**

|                   | 4. dag                | 7. dag                 | 10. dag                |
|-------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Zoledronsyre 4 mg | 45,3% ( $p = 0,104$ ) | 82,6% ( $p = 0,005$ )* | 88,4% ( $p = 0,002$ )* |

|                                          |                    |                    |                    |
|------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| (N = 86)                                 |                    |                    |                    |
| Zoledronsyre 8 mg<br>(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-værdier sammenlignet med pamidronat. |                    |                    |                    |

Mediantid til normo calcæmi var 4 dage. Mediantid til recidiv (fornytt stigning af albuminkorrigeret serumcalcium  $\geq 2,9$  mmol/l) var 30-40 dage for patienter i behandling med zoledronsyre i forhold til 17 dage for patienter i behandling med 90 mg pamidronat (p-værdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de to zoledronsyredoser.

I kliniske undersøgelser blev 69 patienter, som fik recidiv eller som var uimodtagelig for den indledende behandling (zoledronsyre 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg), efterbehandlet med 8 mg zoledronsyre. Responsraten i disse patienter var cirka 52 %. Idet disse patienter kun blev efterbehandlet med en dosis på 8 mg, er der ingen tilgængelige data som sammenligner med en dosis på 4 mg zoledronsyre.

I kliniske undersøgelser udført i patienter med tumorinduceret hypercalcæmi (TIH), var den overordnede sikkerhedsprofil mellem de tre behandlingsgrupper (zoledronsyre 4 og 8 mg og pamidronat 90 mg) lignende i art og alvorlighed.

#### Pædiatrisk population

##### Resultater fra kliniske undersøgelser hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 17 år behandlet for svær osteogenesis imperfecta

Virkningen af zoledronsyre givet intravenøst til pædiatriske patienter (i alderen 1 til 17 år) med svær osteogenesis imperfecta (type I, III og IV) blev sammenlignet med intravenøst administreret pamidronat i en international, multicenter, randomiseret, åben undersøgelse med henholdsvis 74 og 76 patienter i hver behandlingsgruppe. Behandlingsperioden var 12 måneder forudgået af en 4-9-ugers screeningsperiode, hvor der blev givet tilskud af calcium og D-vitamin i mindst 2 uger. I det kliniske program fik patienter i alderen 1 til < 3 år 0,025 mg/kg zoledronsyre (i en maksimal engangsdosis på op til 0,35 mg) hver 3. måned, og patienter i alderen 3 til 17 år fik 0,05 mg/kg zoledronsyre (i en maksimal engangsdosis på op til 0,83 mg) hver 3. måned. Der blev udført en forlænget undersøgelse for at vurdere den generelle og renale langtidssikkerhed af zoledronsyre administreret en eller to gange årligt over en forlænget behandlingsperiode af 12 måneders varighed hos børn, der havde fuldt et års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudiet.

Undersøgelsens primære endepunkt var den procentuelle ændring i knoglemineraltætheden (BMD) i lænderygsøjlen efter 12 måneders behandling. De estimerede behandlingsevirkninger på BMD var ens, men studiedesignet var ikke stærkt nok til at etablere en non-inferiør virkning for zoledronsyre. Der sås i særdeleshed ikke noget klart bevis for virkning på hyppigheden af fraktur eller på smerte. Bivirkninger i form af frakturer på lange knogler i de nedre ekstremiteter var rapporteret hos ca. 24% (femur) og 14% (tibia) af zoledronsyrebehandlede patienter vs. 12 % og 5% af pamidronatbehandlede patienter med svær osteogenesis imperfecta uanset sygdomstype og kausalitet. Overordnet var incidensen af frakturer dog sammenlignelig for patienter behandlet med zoledronsyre og pamidronat: 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Fortolkning af risikoen for fraktur er vanskeliggjort af det faktum, at fraktur er en almindelig hændelse hos patienter med svær osteogenesis imperfecta som et led i sygdomsprocessen.

Typen af bivirkninger, der blev observeret i denne befolkningsgruppe, var sammenlignelig med tidligere observerede bivirkninger hos voksne med fremskeden malign sygdom, der involverer knoglerne (se pkt. 4.8). Bivirkningerne, der er ordnet efter hyppighed, er præsenteret i Tabel 6. Følgende konventionelle klassifikation er anvendt: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 6:** Bivirkninger observeret hos pædiatriske patienter med svær osteogenesis imperfecta<sup>1</sup>

|                                                                       |                                  |                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b><i>Nervesystemet</i></b>                                           | Almindelig:                      | Hovedpine                                                   |
| <b><i>Hjerte</i></b>                                                  | Almindelig:                      | Takykardi                                                   |
| <b><i>Luftveje, thorax og mediastinum</i></b>                         | Almindelig:                      | Nasopharyngitis                                             |
| <b><i>Mave-tarm-kanalen</i></b>                                       | Meget almindelig:<br>Almindelig: | Opkastning, kvalme<br>Abdominalsmerte                       |
| <b><i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i></b>                       | Almindelig:                      | Smerte i ekstremiteter, artralgi,<br>muskuloskeletal smerte |
| <b><i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i></b> | Meget almindelig:<br>Almindelig: | Feber, træthed<br>Akut fase reaktion, smerte                |
| <b><i>Undersøgelser</i></b>                                           | Meget almindelig:<br>Almindelig: | Hypokalcæmi<br>Hypofosfatæmi                                |

<sup>1</sup>Bivirkninger med frekvenser < 5% blev vurderet medicinsk, og det blev vist, at de er i overensstemmelse med den veletablerede sikkerhedsprofil for zoledronsyre som indikeret under pkt. 4.1 og 4.2 (se pkt. 4.8).

Hos pædiatriske patienter med svær osteogenesis imperfecta menes zoledronsyre, ved sammenligning med pamidronat, at være forbundet med mere udbredte risici for akut fase reaktion, hypokalcæmi og uforklarlig takykardi, men forskellen aftog ved efterfølgende infusioner.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge af resultaterne af studier med zoledronsyre i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af tumorinduceret hypercalcæmi (TIH) og forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser (se pkt 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Enkeltinfusioner og gentagne infusioner over 5 og 15 minutter af 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre til 64 patienter med knoglemetastaser gav nedenstående farmakokinetiske data, som viste sig at være uafhængige af dosis.

Efter påbegyndelse af infusion med zoledronsyre, øges plasmakoncentrationen af zoledronsyre hurtigt, og maksimal koncentration nås ved slutningen af infusionsperioden, efterfulgt af et hurtigt fald til < 10% af maksimalkoncentrationen efter 4 timer og < 1% af maksimalkoncentrationen efter 24 timer, med en efterfølgende forlænget periode med meget lave koncentrationer der ikke overstiger 0,1% af den maksimale koncentration inden den 2. infusion af zoledronsyre på dag 28.

Intravenøst indgivet zoledronsyre elimineres i en trifasisk proces: hurtig bifasisk elimination fra det systemiske kredsløb med halveringstider på  $t_{1/2\alpha}$  0,24 og  $t_{1/2\beta}$  1,87 timer efterfulgt af en lang eliminationsfase med en terminal eliminationshalveringstid på  $t_{1/2\gamma}$  146 timer. Der sås ingen akkumulering af zoledronsyre i plasma efter gentagne doser administreret hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og udskilles i uændret form gennem nyrerne. I løbet af de første 24 timer findes  $39 \pm 16\%$  af den indgivne dosis i urinen, hvorimod den resterende mængde primært er bundet til knoglevæv.

Fra knoglevævet afgives den meget langsomt tilbage til det systemiske kredsløb og elimineres gennem nyrerne. Total legemsclearance er  $5,04 \pm 2,5$  l/h uafhængigt af dosis og uanset køn, alder, race og legemsvægt. Forøgelse af infusionstiden fra 5 til 15 minutter forårsagede en 30% nedgang i zoledronsyre koncentrationen ved afslutningen af infusionen, men havde ingen virkning på areal under plasma koncentration mod tid kurven.

Interpatient variabilitet med hensyn til farmakokinetiske parametre for zoledronsyre var højt, som det er set med andre bisfosfonater.

Der eksisterer ingen farmakokinetiske data for zoledronsyre til patienter med hypercalcæmi eller patienter med leverinsufficiens. Zoledronsyre inhiberer ikke humane P450-enzymers *in vitro* og udviser ingen biotransformation, og i dyreforsøg blev < 3% af den indgivne dosis fundet i fæces, hvilket antyder, at leverfunktionen ikke spiller en væsentlig rolle for zoledronsyres farmakokinetiske egenskaber.

Den renale clearance af zoledronsyre korrelerer tydeligt med kreatininclearance, idet den renale clearance er ansvarlig for  $75 \pm 33\%$  af kreatininclearance, hvilket viser en median på  $84 \pm 29$  ml/min (varierende fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 undersøgte cancerpatienter. Populationsanalyser viste, at for en patient med en kreatininclearance på 20 ml/min (svær nyreinsufficiens) eller på 50 ml/min (moderat insufficiens), skulle den tilsvarende beregnede clearance af zoledronsyre være henholdsvis 37% eller 72% af clearance hos en patient med en kreatininclearance på 84 ml/min. Der er kun begrænsede farmakokinetiske data vedrørende patienter med svær nyreinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min).

I et *in vitro* studie udviste zoledronsyre lav affinitet for cellekomponenterne i humant blod med en gennemsnitlig blod/plasma-koncentrationsratio på 0,59 i koncentrationsområdet fra 30 ng/ml til 5.000 ng/ml. Plasmaproteinbindingen er lav med den ubundne fraktion varierende fra 60 % ved 2 ng/ml til 77 % ved 2.000 ng zoledronsyre/ml.

#### Særlige populationer

##### Pædiatriske patienter

Begrænsede farmakokinetiske data hos børn med svær osteogenesis imperfecta indikerer, at zoledronsyres farmakokinetik hos børn i alderen 3 til 17 år er sammenlignelig med voksne ved samme mg/kg dosisniveau. Alder, vægt, køn og kreatininclearance synes ikke at have nogen virkning på systemisk eksponering af zoledronsyre.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Akut toksicitet

Den højeste ikke-letale intravenøse enkeltdosis var 10 mg/kg legemsvægt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotter.

#### Subkronisk og kronisk toksicitet

Zoledronsyre blev fint tolereret, når den blev indgivet subkutan til rotter og intravenøst til hunde i doser indtil 0,02 mg/kg dagligt i 4 uger. Subkutan indgift af 0,001 mg/kg/dag til rotter og 0,005 mg/kg intravenøst en gang hver 2-3 dag til hunde i indtil 52 uger blev også fint tolereret.

Det mest almindelige resultat ved studier med gentaget indgift var øget primær spongiosa i røknoglernes metafyser hos voksende dyr ved næsten alle doser. Dette resultat afspejler stoffets farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Sikkerhedsmargenerne i forbindelse med renal påvirkning var smalle i langvarige dyrestudier med gentaget parenteral indgift, men det kumulativ niveau af ingen uønskede hændelser (NOAELs) ved studier med enkeltdoser (1,6 mg/kg) og flere doser på op til en måned (0,06-0,6 mg/kg/dag) tydede ikke på renal påvirkning ved doser svarende til eller højere end den højeste dosis beregnet til human terapi. Længerevarende gentaget indgift af doser svarende til den højeste dosis af zoledronsyre beregnet til human terapi havde toksikologiske virkninger på andre organer, herunder mavetarmkanal, lever, milt og lunger, og på intravenøse injektionssteder.

#### Reproduktionstoksicitet

Zoledronsyre var teratogen hos rotter i subkutane doser på  $\geq 0,2$  mg/kg. Selv om der ikke blev observeret teratogenicitet eller føtal toksicitet hos kaniner, blev der observeret maternal toksicitet.

Dystoci blev observeret ved den laveste dosis (0,01 mg/kg kropsvægt) testet i rotter.

#### Mutagenicitet og karcinogent potentiale

Zoledronsyre var ikke mutagen i de udførte mutagenicitetsprøver, og undersøgelse af karcinogenicitet kunne ikke påvise karcinogent potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mannitol  
Natriumcitrat  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

For at forhindre eventuelle uforligeligheder skal Zoledronsyre Actavis 4 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, fortyndes med 0,9% w/v natriumchlorid- eller 5% w/v glukoseopløsning.

Dette lægemiddel må ikke blandes med infusionsopløsninger, opløsninger indeholdende calcium eller andre divalente kationer såsom lakteret Ringer's væske og bør administreres som en enkelt intravenøs infusion i en separat infusionsslange.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter fortynding: Den kemiske og fysiske stabilitet under brug er undersøgt i 24 timer ved 2°C - 8°C og ved 25°C efter fortynding i 100 ml 0,9% w/v natriumchloridopløsning eller 100 ml 5% w/v glukoseopløsning. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen til infusion anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2°C - 8°C.

Ved opbevaring i køleskab skal opløsningen have lov at nå stuetemperatur før administration.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevaringsforhold efter fortynding af Zoledronsyre Actavis, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml koncentrat i et plastik hætteglas lavet af klart, farveløst olefinsk polymer lukket med fluorpolymer-coated brombutyl gummiprop og aluminiumslåg med en aftagelig plastik komponent.

Pakningsstørrelser: 1, 4 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Før administration skal 5 ml koncentrat fra et hætteglas eller det påkrævede udtagende volumen af koncentratet fortyndes yderligere med 100 ml calciumfri infusionsvæske (0,9% w/v natriumchlorid- eller 5% w/v glukoseopløsning).

Yderligere information om håndtering af Zoledronsyre Actavis, inklusiv vejledning om forberedelse af nedsatte doser er angivet i pkt. 4.2.

Der skal anvendes aseptiske teknikker under fremstilling af infusionsvæsken. Kun til engangsbrug.

Der må kun anvendes en klar opløsning fri for partikler og misfarvning.

Sundhedspersonerne rådes til ikke at smide ubrugt Zoledronsyre Actavis i kloakken.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/759/001  
EU/1/12/759/002  
EU/1/12/759/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20 april 2012  
Dato for seneste fornyelse: 9 december 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Actavis Italy S.p.A  
Via Pastur. 10  
20014 Nervaino (MI)  
Italien

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN.**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk -forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

### **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre at der implementeres patienthuskekort vedrørende osteonekrose af kæberne.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****ÆSKER TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre Actavis 4 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
zoledronsyre

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 hætteglas indeholder 4 mg zoledronsyre, (som monohydrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 x 5 ml hætteglas

4 x 5 ml hætteglas

10 x 5 ml hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Opbevaringstid efter fortynding: Se indlægsseddel.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDLER SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Island

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/759/001 1 hætteglas  
EU/1/12/759/002 4 hætteglas  
EU/1/12/759/003 10 hætteglas

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

<Ikke relevant.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

<Ikke relevant.>

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLASSETS ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Zoledronsyre Actavis 4 mg/5 ml sterilt koncentrat  
zoledronsyre  
IV

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Fortyndes før brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

4 mg/5 ml

**6. ANDET**

[Actavis logo]

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Zoledronsyre Actavis 4 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning zoledronsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Zoledronsyre Actavis
3. Sådan bliver du behandlet med Zoledronsyre Actavis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Zoledronsyre Actavis er zoledronsyre, der tilhører en gruppe af stoffer kaldet bisfosfonater. Zoledronsyre virker ved at binde sig til knoglerne og nedsætte knogleomsætningshastigheden. Det bruges til:

- **At forebygge knoglekomplikationer**, fx knoglebrud, hos voksne patienter med knoglemetastaser (spredning af kræft fra den primære kræftknode til knoglerne).
- **At nedsætte mængden af calcium** i blodet hos voksne, hvor det er for højt som følge af tilstedeværelsen af en tumor. Tumorer kan accelerere den normale knogleomsætning på en sådan måde, at afgivelsen af calcium fra knoglerne forøges. Denne tilstand kaldes tumorinduceret hypercalcæmi (TIH).

#### 2. Det skal du vide, før du får Zoledronsyre Actavis

Følg nøje alle instruktioner, som du har fået af din læge.

Lægen vil tage en blodprøve, inden du begynder behandling med Zoledronsyre Actavis, og vil med regelmæssige mellemrum kontrollere, hvordan du reagerer på behandlingen.

#### Du må ikke få Zoledronsyre Actavis:

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for zoledronsyre, et andet bisfosfonat (den gruppe af stoffer, som Zoledronsyre Actavis tilhører) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zoledronsyre Actavis (angivet i punkt 6).
- hvis du ammer.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

##### Kontakt lægen, før du begynder at få Zoledronsyre Actavis,:

- hvis du har eller har haft en **nyrelidelse**.
- hvis du har eller har haft **smerte, hævelse eller fornemmelse af følelsesløshed** i kæben, følelsen af tyngde i kæben eller af løse tænder. Din læge vil måske bede dig om at få et tandeftersyn, før du starter behandling med Zoledronsyre Actavis.

- hvis du er under **tandlægebehandling** eller skal have en tandoperation, bør du fortælle tandlægen, at du er i behandling med Zoledronsyre Actavis og informere din læge om tandlægebehandlingen.

Mens du er i behandling med Zoledronsyre Actavis, skal du holde en god mundhygiejne (inkl. regelmæssig tandbørstning) og gå til regelmæssige tandeftersyn.

Kontakt straks din læge eller tandlæge, hvis du får nogle problemer med din mund eller tænder, som fx tab af tænder, smerte eller hævelse, eller manglende sårheling eller pus fra såret, da dette kan være tegn på en tilstand kaldet osteonekrose i kæben.

Patienter, der er i kemoterapi og/eller strålebehandling, som er i steroidbehandling, som skal have en tandoperation, som ikke går til regelmæssige tandeftersyn, som har sygdomme i tandkødet, som er rygere eller som tidligere har været i behandling med bisfosfonater (bruges til at forebygge knoglesygdomme) kan have en højere risiko for at udvikle osteonekrose i kæberne.

Nedsat indhold af calcium i blodet (hypokalcæmi), som kan medføre muskelkramper, tør hud, en brændende følelse, er indberettet for patienter i behandling med Zoledronsyre Actavis. Uregelmæssig hjerterytme (hjerterytmie), anfald, spasmer og krampetilfælde (tetani) er indberettet som sekundære symptomer ved alvorlig hypokalcæmi. I nogle tilfælde kan hypokalcæmien være livstruende. Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af disse symptomer. Hvis du har hypokalcæmi, skal den korrigeres, inden du får den første dosis af Zoledronsyre Actavis. Du skal have tilstrækkeligt tilskud af calcium og vitamin D.

### **Patienter i alderen 65 år og derover**

Zoledronsyre Actavis kan ordineres til patienter i alderen 65 år og derover. Der er intet, der tyder på, at der kræves særlige forholdsregler.

### **Børn og unge**

Zoledronsyre Actavis bør ikke bruges til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Zoledronsyre Actavis**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det er især vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du også får:

- Aminoglykosider (en type medicin til behandling af alvorlige infektioner), calcitonin (en type medicin til behandling knogleskørhed efter menopausen og til for højt calcium), slyngediuretika (vanddrivende medicin til behandling af forhøjet blodtryk eller væskesamlinger) eller anden medicin, der sænker calcium, da kombinationen af disse stoffer og bisfosfonater kan forårsage, at blodets indhold af calcium bliver for lavt.
- Thalidomid (medicin brugt til at behandle en bestemt type blodkræft, der involverer knoglerne) eller anden medicin, der kan skade nyrerne.
- Anden medicin, der indeholder zoledronsyre, som bruges til at behandle knogleskørhed og andre ikke-kræft sygdomme i knoglerne, eller andre bisfosfonater, da den kombinerede virkning af at tage disse lægemidler sammen med Zoledronsyre Actavis er ukendt.
- Anti-angiogenetisk medicin (brugt til behandling af kræft), da kombination af dette og Zoledronsyre Actavis har været forbundet med en øget risiko for osteonekrose i kæberne.

### **Graviditet og amning**

Du bør ikke få Zoledronsyre Actavis, hvis du er gravid. Fortæl lægen, hvis du er gravid eller tror, du er det.

Du må ikke få Zoledronsyre Actavis, hvis du ammer.

Spørg din læge til råds, før du tager nogen form for medicin, mens du er gravid, eller hvis du ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Der har været meget sjældne tilfælde af dødsghed og søvnighed ved brug af zoledronsyre. Vær derfor

særlig opmærksom når du fører motorkøretøj, betjener maskiner eller udfører andre opgaver, der kræver din fulde opmærksomhed.

### **Zoledronsyre Actavis indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan bliver du behandlet med Zoledronsyre Actavis**

- Zoledronsyre Actavis må kun gives af sundhedspersoner, som er trænet til at indgive bisfosfonater intravenøst, dvs. gennem en blodåre.
- For at undgå væskemangel skal du følge lægens anvisninger og drikke rigeligt med vand inden infusionerne.
- Følg nøje alle de andre instruktioner, som du har fået af din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

#### **Hvor meget Zoledronsyre Actavis skal du have**

- Den normale enkeltdosis er 4 mg.
- Hvis du har problemer med nyrerne, vil lægen give dig en lavere dosis afhængig af sværhedsgraden af dine nyreproblemer.

#### **Hvor ofte skal du have Zoledronsyre Actavis**

- Hvis du er i forebyggende behandling for knoglekomplikationer pga. knoglemetastaser, vil du få en infusion af Zoledronsyre Actavis hver tredje til fjerde uge.
- Hvis du er i behandling for at nedsætte calciumindholdet i blodet, vil du som regel kun få én infusion med Zoledronsyre Actavis.

#### **Hvordan får du Zoledronsyre Actavis**

- Zoledronsyre Actavis gives som drop (infusion) i en vene. Infusionen bør vare mindst 15 minutter og skal gives som en enkelt intravenøs infusion i en separat infusionslange.

Patienter, som ikke har for højt calciumindhold i blodet, vil få ordineret dagligt tilskud af calcium og D-vitamin.

#### **Hvis du har fået for meget Zoledronsyre Actavis**

Hvis du har fået højere doser end dem, der er anbefalet, skal du nøje overvåges af din læge. Grunden er, at du måske kan udvikle serum-elektrolyt afvigelser (fx unormale niveauer af calcium, fosfor og magnesium) og/eller ændringer i nyrefunktionen, inkl. alvorlig nedsat nyrefunktion. Hvis dit calciumniveau falder for meget, skal du måske have ekstra calcium tilført som infusion.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er normalt milde og vil sandsynligvis forsvinde efter kort tid.

**Giv straks lægen besked, hvis du bemærker en eller flere af nedenstående bivirkninger:**

**Almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):

- Svært nedsat nyrefunktion (vil normalt blive afgjort af din læge ved hjælp af en speciel type blodprøve).
- Lavt niveau af calcium i blodet.

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter):

- Smerter i munden, tænder og/eller kæberne, hævelse eller ikke helende sår inde i munden eller, kæben, udflåd af gullig betændelse, følelsesløshed eller følelsen af tyngde i kæberne eller løsnen

- af en tand. Disse symptomer kan være tegn på skade i kæbeknoglerne (osteonekrose). Fortæl det straks til din læge eller tandlæge, hvis du får sådanne symptomer, mens du er i behandling med Zoledronsyre Actavis eller efter behandlingsophør.
- Uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren) er set hos patienter, der fik zoledronsyre for postmenopausal osteoporose. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om zoledronsyre forårsager uregelmæssig hjerterytme, men du skal sige det til din læge, hvis du oplever sådanne symptomer efter, at du har fået zoledronsyre.
  - Alvorlige overfølsomhedsreaktioner: åndenød, hævelse hovedsageligt i ansigt og hals.

**Sjælden** (kan påvirke op til 1 ud 1000 patienter):

- Som en konsekvens af lave calcium-værdier: uregelmæssig hjerterytme (hjerterytmie; sekundære symptomer på hypokalcæmi).
- En nyresygdom, der hedder Fanconis syndrom (vil normalt blive fastslået af din læge med nogle bestemte urinprøver).

**Meget sjælden** (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 patienter):

- Som en konsekvens af lave calcium-værdier: anfald, følelsesløshed og tetani (sekundære symptomer på hypokalcæmi).
- Kontakt lægen, hvis du får øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.
- Der er i meget sjældne tilfælde set osteonekrose af andre knogler end kæben, særligt af hoften eller låret. Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever symptomer så som nyopstået ømhed, smerte eller stivhed, eller en forværring af disse symptomer, mens du er i behandling med Zoledronsyre Actavis eller efter endt behandling.

**Giv lægen besked så hurtigt som muligt, hvis du bemærker en eller flere af nedenstående bivirkninger:**

**Meget almindelig** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 patienter):

- Lavt fosfatindhold i blodet.

**Almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):

- Hovedpine og influenzalignende symptomer som feber, træthed, svaghed, døsighed, kulderystelser samt knogle-, led- og/eller muskelsmerter. De fleste tilfælde har ikke krævet speciel behandling, og symptomerne er forsvundet efter kort tid (nogle timer eller dage).
- Mave-tarm-symptomer såsom kvalme og opkastning samt appetitløshed.
- Betændelse i øjets bindehinde.
- Lavt antal røde blodceller (anæmi).

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 patienter):

- Overfølsomhedsreaktioner.
- Lavt blodtryk.
- Brystsmerter.
- Hudreaktioner (rødme og hævelse) på infusionsstedet, udslæt, kløe.
- Forhøjet blodtryk, åndenød, svimmelhed, angst, søvnforstyrrelser, smagsforstyrrelser, rysten, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i hænder eller fødder, diarré, forstoppelse, mavesmerter, mundtørhed.
- Lavt antal hvide blodceller og blodplader.
- Lavt indhold af magnesium og kalium i blodet. Din læge vil kontrollere dette og tage alle de nødvendige forholdsregler.
- Vægtøgning.
- Øget svedtendens.
- Søvnighed.
- Sløret syn, tåreflåd, lysfølsomhed i øjnene.
- Pludselig opstået kuldefølelse med besvimelse, slaphed eller kollaps.
- Vejrtrækningsbesvær med hiven efter vejret eller hosten.

- Nældefeber.

**Sjælden** (kan påvirke op til 1 ud 1000 patienter):

- Langsom hjerterytme.
- Forvirring.
- Usædvanlige brud på lårbenknoglen, primært hos patienter i langtidsbehandling for osteoporose kan forekomme i sjældne tilfælde. Kontakt lægen, hvis du får smerter, svaghed eller ubehag i låret, hoften eller lysken, idet det kan være tidlige tegn på et muligt brud på lårbenknoglen.
- Interstitiel lungesygdom (inflammation i vævet omkring lungernes alveoler)
- Influenza-lignende symptomer herunder gigt (arthritis) og hævede led.
- Smertefuld rødme og/eller hævelse af øjet.

**Meget sjælden** (kan påvirke på til 1 ud af 10.000 patienter):

- Besvimelse på grund af lavt blodtryk.
- Kraftige knogle-, led- og/eller muskelsmerter, lejlighedsvis invaliderende.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Lægen, sygeplejersken og apotekspersonalet ved, hvordan Zoledronsyre Actavis skal opbevares korrekt.

## 6. Pakningstørrelser og yderligere oplysninger

### Zoledronsyre Actavis indeholder:

- Aktivt stof: Zoledronsyre. Et hætteglas indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Zoledronsyre Actavis leveres som et klart og farveløst koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat), i et plastik hætteglas. Et hætteglas indeholder 5 ml opløsning.

Zoledronsyre Actavis leveres i pakninger, som indeholder 1, 4 eller 10 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

### Fremstiller

Actavis Italy S.p.A.  
Via Pasteur 10  
20014 Nerviano (MI)  
Italien

Hvid du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale

repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

**Tilberedelse og indgift af Zoledronsyre Actavis**

- Når du skal tilberede en infusionsvæske indeholdende 4 mg Zoledronsyre Actavis, skal du opløse Zoledronsyre Actavis koncentratet (5,0 ml) yderligere med 100 ml calciumfri eller anden infusionsvæske uden indhold af divalente kationer. Hvis der kræves en nedsat dosis af Zoledronsyre Actavis, skal der først udtages en passende mindre volumen som angivet nedenfor og derefter fortynde yderligere med 100 ml infusionsopløsning. For at undgå eventuelle uforlideligheder skal der som infusionsvæske til fortynding enten bruges 0,9% w/v natriumchlorid- eller 5% w/v glucoseopløsning.

**Den rekonstituerede Zoledronsyre Actavis opløsning må ikke blandes med calciumholdige eller andre divalente kationholdige opløsninger som lakteret Ringers væske.**

Instruktion for tilberedning af reducerede doser af Zoledronsyre Actavis:

Udtag det passende volumen af det flydende koncentrat efter følgende:

- 4,4 ml til 3,5 mg dosis
  - 4,1 ml til 3,3 mg dosis
  - 3,8 ml til 3,0 mg dosis
- Kun til engangsbrug. Al ubrugt opløsning bør kasseres. Kun klar opløsning uden partikler og misfarvning må bruges. Aseptiske teknikker skal anvendes under tilberedning af infusionen.
  - Holdbarhed efter fortynding: Den kemiske og fysiske stabilitet under brug er undersøgt i 24 timer ved 2°C - 8°C og ved 25°C efter fortynding i 100 ml 0,9% w/v natriumchloridopløsning eller 100 ml 5% w/v glukoseopløsning. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede og fortyndede opløsning til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C. Ved opbevaring i køleskab skal opløsningen have lov at nå stuetemperatur før administration.
  - Opløsningen indeholdende zoledronsyre indgives ved en enkelt intravenøs infusion over 15 minutter i en separat infusionsslange. Patienternes hydreringsstatus skal vurderes før og efter indgivelsen af Zoledronsyre Actavis for at sikre, at de er tilstrækkeligt hydrerede.

- Da der ikke eksisterer data om forlignelighed af Zoledronsyre Actavis med andre intravenøst indgivne stoffer, må Zoledronsyre Actavis ikke blandes med andre lægemidler eller stoffer og bør altid indgives gennem en separat infusionsslange.

#### **Hvordan skal Zoledronsyre Actavis opbevares**

- Opbevar Zoledronsyre Actavis utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Zoledronsyre Actavis efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og æsken efter EXP.
- Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opvearingsbetingelser for Zoledronsyre Actavis efter fortynding, se "Holdbarhed efter fortynding" ovenfor.