

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Mylan 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.

Klar og farveløs væske.

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 hypercalcæmi (TIH).

4.2. Dosering og administration

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

Dosering

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

Voksne og ældre

Anbefalet 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 dagligt.

I beslutningen om at behandle patienter med knoglemetastaser for at forebygge knoglerelaterede hændelser bør det tages med i betragtning, at behandlingen først har effekt 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 til TIH-patienter, som også har svær nyreinsufficiens, bør kun overvejes efter vurdering af risici og fordele ved behandlingen. I kliniske studier blev patienter med

serum-kreatinin > 400 µmol/l eller > 4,5 mg/dl ekskluderet. Det er ikke nødvendigt at dosisjustere patienter med TIH og serum-kreatinin < 400 µmol/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 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 formelen. Zoledronsyre anbefales ikke til patienter, der før behandlingen initieres, har svær nyreinsufficiens, som i denne population er defineret som CLcr < 30 ml/min. I kliniske studier med zoledronsyre blev patienter med serum-kreatinin > 265 µmol/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 (se også pkt. 4.4):

Baseline kreatininclearance (ml/min)	Anbefalet dosis af zoledronsyre*
> 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 kreatininclearance på 75 ml/min.

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

- Øgning på 0,5 mg/dl eller 44 µmol/l hos patienter med normal serum-kreatinin ved baseline (< 1,4 mg/dl eller < 124 µmol/l).
- Øgning på 1,0 mg/dl eller 88 µmol/l hos patienter med abnorm kreatinin ved baseline (> 1,4 mg/dl eller > 124 µmol/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 bør genoptages med den samme dosis, som blev givet før afbrydelse af behandlingen.

Pædiatrisk population

Zoledronsyres sikkerhed og virkning hos børn i alderen 1 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 Mylan 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 afsnittet "Dosering" ovenfor samt pkt. 4.4).

Instruktion i fremstilling af reducerede doser Zoledronsyre Mylan

Udtag et passende volumen af den rekonstituerede opløsning (4 mg/5 ml):

- 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 rekonstituering og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Den udtagne mængde af den rekonstituerede opløsning skal fortyndes i 100 ml sterilt 0,9% w/v natriumchlorid- eller 5% w/v glucoseopløsning. Dosis skal indgives som en enkelt intravenøs infusion over minimum 15 minutter.

Rekonstitueret opløsning af Zoledronsyre Mylan 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.

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 skal patienterne vurderes med henblik på at sikre, at 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. Hvis hypocalcæmi, hypofosfatæmi eller hypomagnesæmi forekommer, kan supplerende behandling være nødvendig i kort tid. Ubehandlede hypercalcæmiske patienter har generelt nogen grad af nedsat nyrefunktion, hvorfor omhyggelig monitorering af nyrefunktionen bør overvejes.

Zoledronsyre Mylan indeholder den samme aktive substans som i lægemidler, der er indiceret til behandling af osteoporose og Pagets knoglesygdom. Patienter, som behandles med Zoledronsyre Mylan, bør ikke samtidig behandles med sådanne lægemidler eller andre bisfosfonater, da den kombinerede effekt 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 gavn af behandling med zoledronsyre opvejer de mulige ricisi. Ved beslutning om at behandle patienter med knoglemetastaser til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser, bør det tages i betragtning at behandlingens effekt først indtræder efter 2-3 måneder.

Zoledronsyre har været forbundet med rapporter om nedsat nyrefunktion. Faktorer, der kan øge potentialet for nedsættelse af nyrefunktionen, inkluderer dehydrering, allerede eksisterende nyreinsufficiens, adskillige cyklusser af zoledronsyre og andre bisfosfonater såvel 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. 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 seponeres. Zoledronsyre bør kun genoptages, når serum-kreatinin igen er inden for 10% af baseline. Zoledronsyre-behandling bør genoptages med samme dosis som givet før afbrydelse af behandlingen.

I betragtning af zoledronsyres potentielle indflydelse på nyrefunktionen, manglende omfattende kliniske sikkerhedsdata hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (i kliniske studier defineret som serumkreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ hos patienter med TIH, og $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ 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 baseline (serumkreatinin clearance $< 30 \text{ ml/min}$), kan zoledronsyre 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, undtagen i akutte medicinske 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 (f.eks. 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 (f.eks. 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 Mylan.

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 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 cancerpatienter, 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 i behandling med zoledronsyre. 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 effekt, 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.

Zoledronsyre Mylan indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. Den er i det væsentligste natriumfri.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I kliniske studier er zoledronsyre indgivet samtidig med almindeligt anvendte anticancerlægemidler, diuretika, antibiotika og analgetika uden tilsyneladende kliniske interaktioner. Zoledronsyre udviser ingen mærkbar binding til plasmaproteiner og hæmmer ikke de humane P450-enzymmer *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 effekt og give et lavere serumcalciumniveau i længere perioder end påkrævet (se pkt 4.4).

Der bør udvises forsigtighed når zoledronsyre anvendes sammen med andre potentielt nefrotoksiske lægemidler. Opmærksomheden henledes endvidere på muligheden for udvikling af hypomagnesiæmi under behandlingen.

Hos patienter med multipelt myelom kan risikoen for nedsat nyrefunktion øges, når zoledronsyre anvendes i kombination med thalidomid.

Der tilrådes forsigtighed, når zoledronsyre 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. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Zoledronsyre bør ikke anvendes under graviditet. Kvinder i den fertile alder skal tilrådes at undgå at blive gravide.

Amning

Det er ukendt, om zoledronsyre udskilles i human mælk. Zoledronsyre er kontraindiceret 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 effekter, der menes at være relateret til stoffets hæmning af knogle-calcium-metabolismen, resulterende i periparturient hypokalcæmi, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystoci og afslutning af forsøget før tid. Disse resultater forhindrede bestemmelsen af zoledronsyres definitive effekt på fertiliteten hos mennesker.

4.7. Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger såsom svimmelhed og døsighed kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, der skal derfor udvises forsigtighed når zoledronsyre anvendes i forbindelse med bilkørsel og betjening af maskiner.

4.8. Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Inden for 3 dage efter indgivelse af zoledronsyre er en akut fasereaktion blevet indrapporteret med symptomer som knoglesmerter, feber, træthed, artralgi, myalgi, stivhed og arthritis med efterfølgende hævede 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, hypokalcæmi, atrieflimren, anafylaksi, interstitiel lungesygdom. Frekvenserne for hver af de identificerede risici er vist i Tabel 1.

Tabel over bivirkninger

De følgende bivirkninger, opført i Tabel 1, er samlet fra kliniske studier 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 $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem		
	Almindelig:	Anæmi
	Ikke almindelig:	Trombocytopeni, leukopeni
	Sjælden:	Pancytopeni
Immunsystemet		
	Ikke almindelig:	Overfølsomhedsreaktioner
	Sjælden:	Angioneurotisk ødem
Psykiske forstyrrelser		
	Ikke almindelig:	Angst, søvnforstyrrelser
	Sjælden:	Konfusion
Nervesystemet		
	Almindelig:	Hovedpine
	Ikke almindelig:	Svimmelhed, paræstesier, dysgeusi, hypoæstesi, hyperæstesi, tremor, døsigthed
	Meget sjælden:	Kramper, hypæstesi og tetani (sekundært til hypokalcæmi)
Øjne		
	Almindelig:	Konjunktivitis
	Ikke almindelig:	Sløret syn, sklerit og orbital inflammation
	Sjælden:	Uveitis
	Meget sjælden:	Episcleritis
Hjerte		
	Ikke almindelig:	Hypertension, hypotension, atrieflimren, hypotension førende til synkope eller kredsløbssvigt
	Sjælden:	Bradykardi, hjertearytmi (sekundært til hypokalcæmi)
Luftveje, thorax og mediastinum		
	Ikke almindelig:	Dyspnø, hoste, bronkokonstriktion
	Sjælden:	Interstitiel lungesygdom
Mave-tarm-kanalen		
	Almindelig:	Kvalme, opkastning, nedsat appetit
	Ikke almindelig:	Diarré, obstipation, abdominalsmerter, dyspepsi, stomatitis, mundtørhed
Hud og subkutane væv		
	Ikke almindelig:	Pruritus, udslæt (inklusive erythematøst og makuløst udslæt), øget svedtendens
Knogler, led, muskler og bindevæv		
	Almindelig:	Knoglesmerter, myalgi, ledsmerter, generel smerte
	Ikke almindelig:	Muskelspasmer, osteonekrose af kæberne
	Meget sjælden:	Osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisfosfonater) og andre anatomiske steder, inklusive femur og hofte
Nyrer og urinveje		
	Almindelig:	Nedsat nyrefunktion
	Ikke almindelig:	Akut nyresvigt, hæmaturi, proteinuri
	Sjælden:	Erhvervet Fanconis syndrom
	Ikke kendt:	Tubulointerstitiel nefritis

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
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
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Hypofosfatæmi
Almindelig:	Øgninger i serumkreatinin og serumurea, hypokalcæmi
Ikke almindelig:	Hypomagnesiæmi, hypokaliæmi
Sjælden:	Hyperkaliæmi, hypernatriæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat nyrefunktion

Der er rapporter om nedsat nyrefunktion i forbindelse med zoledronsyre. I en pooled analyse af sikkerhedsdata fra zoledronsyre-registreringsstudier vedrørende forebyggelse af knogle-relaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom, der involverer knoglerne, var frekvensen af bivirkninger med relation til nedsat nyrefunktion, og som formodes at være relateret til zoledronsyre, følgende: 3,2% ved multipelt myelom, 3,1% ved prostatacancer, 4,3% ved brystcancer og 3,2% ved lunge- og andre solide tumorer. Faktorer, der kan øge risikoen for nedsat nyrefunktion, inkluderer dehydrering, allerede eksisterende nyreinsufficiens, flere behandlingscykluser af zoledronsyre eller andre bisfosfonater såvel som brug af andre nefrotoksiske lægemidler eller brug af en kortere infusionstid end anbefalet på nuværende tidspunkt. Der er rapporteret om forværring af nyrefunktionen, progression til nyresvigt og dialyse hos patienter efter den initiale dosis og efter 4 mg enkeltdosis af 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 refererer 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 effekt 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 ≤ 3 dage efter infusion med zoledronsyre, 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 klasseeffekt).

Hypokalcæmi-relaterede bivirkninger

Hypokalcæmi er en vigtig, identificeret risiko ved Zoledronsyre Mylan 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 Mylan-behandling og de rapporterede tilfælde af hypokalcæmi og den sekundære udvikling af hjerterytmie. Desuden synes der at være en 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 mistænkte bivirkninger

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

4.9. Overdosering

Klinisk erfaring med akut overdosis af zoledronsyre er begrænset. Fejlagtig indgivelse af doser op til 48 mg af zoledronsyre er 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 hypokalcæmi bør calciumglukonat-infusioner administreres, hvis det er klinisk indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til 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 molekulære mekanisme, der fører til inhibition af osteoklastaktiviteten, er stadig ukendt. I længerevarende dyrestudier 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 effekt i behandling af metastaserende knoglesygdom. Følgende egenskaber er vist i prækliniske 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 vivo: Hæmning af osteoblastdannelse, direkte cytostatisk og pro-apoptotisk aktivitet på tumorceller, synergistisk cytostatisk effekt med andre anti-cancer lægemidler, 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. Behandlingseffekten var mindre udtalt hos patienter med blastiske læsioner. Effektræsultaterne 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. Effektræsultaterne kan ses i Tabel 3.

Tabel 2: Effektræsultater (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: Effektræsultater (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, dobbeltblindet studie blev zoledronsyre 4 mg eller pamidronat 90 mg administreret hver 3. til 4. uge sammenlignet hos patienter med multipelt myelom eller brystkræft og mindst én knoglelæsion. Resultaterne viste, at zoledronsyre 4 mg havde sammenlignelig effekt med 90 mg pamidronat til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser (SRE). Analysen vedrørende gentagne hændelser afslørede en signifikant risikoreduktion på 16% hos patienter behandlet med zoledronsyre 4 mg sammenlignet med patienter behandlet med pamidronat. Effektræsultaterne kan ses i Tabel 4.

Tabel 4: Effekteresultater (patienter med brystcancer eller multipelt myelom)

	<u>Enhver SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling af knogler</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Pam 90 mg	zoledron- syre 4 mg	Pam 90 mg	zoledron- syre 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	
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)

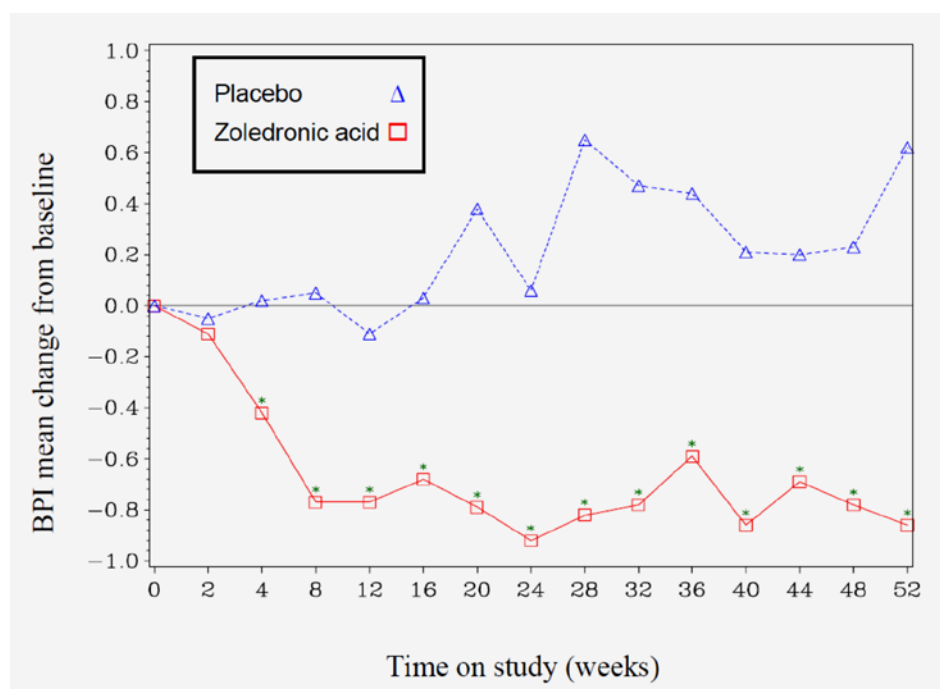
NA Ikke relevant (Not Applicable)

Zoledronsyre 4 mg blev også undersøgt i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie i 228 patienter med dokumenterede knoglemetastaser fra brystkræft, for at evaluere effekten af 4 mg zoledronsyre på skeletrelaterede hændelser (SRE) forekomst-ratio beregnet som det totale antal af SRE hændelser (eksklusive hyperkalcæmi 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 (eksklusive hyperkalcæmi) 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 samfundsbasert 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 hyperkalcæmi (TIH) viser, at effekten af zoledronsyre er karakteriseret ved fald i serumcalcium og urinudskillelse af calcium. I fase I doseringsundersøgelser i patienter med mild til moderat tumorinduceret hyperkalcæmi (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 (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-værdier sammenlignet med pamidronat.			

Mediantid til normo kalcæmi var 4 dage. Mediantid til recidiv (fornyet 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 hyperkalcæmi (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

Virkingen 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 fuldstændt et års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudiet.

Undersøgelsens primære endepunkt var den procentvise ændring i knoglemineraltætheden (BMD) i lænderygsøjlen efter 12 måneders behandling. De estimerede behandlingseffekter på BMD var ens, men studiedesignet var ikke stærkt nok til at etablere en non-inferiør effekt for zoledronsyre. Der sås i særdeleshed ikke noget klart bevis for effekt 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 fremskreden 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 imperfecta¹

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

¹ Bivirkninger med frekvenser < 5% blev vurderet medicinsk, og det blev vist, at de er i overensstemmelse med den veletablerede sikkerhedsprofil for zoledronsyre (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 resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder zoledronsyre, i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi (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 $t_{1/2\alpha}$ 1,87 timer efterfulgt af en lang elimineringsfase med en terminal eliminationshalveringstid på $t_{1/2\alpha}$ 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/t uafhængigt af dosis og uanset køn,

alder, race og legemsvægt. Forøgelse af infusionstiden fra 5 til 15 minutter forårsagede en 30% nedgang i zoledronsyrekonzentrationen ved afslutningen af infusionen, men havde ingen effekt 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 hyperkalcæmi eller patienter med leverinsufficiens. Zoledronsyre inhiberer ikke humane P450-enzymet *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 ± 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-konzentrationsratio 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 effekt på systemisk eksponering af zoledronsyre.

5.3. Prækliniske 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 rørknoglernes 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 kumulative 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. Selvom 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 cancerogent potentiale

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1. Hjælpestoffer

Natriumcitrat
Natriumhydroxid
Saltsyre
Vand til injektionsvæsker

6.2. Uforligeligheder

For at forhindre eventuelle uforligeligheder skal den rekonstituerede Zoledronsyre Mylan opløsning fortyndes med 0,9% w/v natriumchlorid- eller 5% w/v glucoseopløsning.

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

Studier med polyolefinposer (forfyldt med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 5% w/v glucoseopløsning viste ingen uforligeligheder med Zoledronsyre Mylan.

6.3. Opbevaringstid

2 år.

Efter fortynding: Kemisk og fysisk holdbarhed er vist i 48 timer ved 2°C-8°C og ved 25°C efter fortynding i 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 5% w/v glucoseopløsning (minimalkoncentration: 3 mg/100 ml; maksimalkoncentration: 4 mg/100 ml).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet 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 til 8°C medmindre fortynding er foregået under kontrollerede og godkendte aseptiske forhold. Den afkølede opløsning skal nå stuetemperatur før administration.

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5. Emballagetype og pakningsstørrelser

15 ml farveløs type I hætteglas med bromobutylgummiprop og aluminium hætte med en aftagelig plastikkomponent.

Hvert hætteglas indeholder 5 ml koncentrat.

Pakninger med 1, 4 eller 10 hætteglas eller multipakninger med 4 (4 kartoner af 1) 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 koncentrationen fortyndes yderligere med 100 ml calciumfri infusionsvæske (0,9% w/v natriumchlorid- eller 5% w/v glucoseopløsning).

Yderligere information om håndtering af Zoledronsyre Mylan, inklusive 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.

Sundhedspersonalet rådes til ikke at smide ubrugt zoledronsyre i kloakken.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ireland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/786/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23.08.2012

Dato for seneste fornyelse: 24.05.2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE 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. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estrada do Rio da Mória, nº8
8-A e 8-B, Fervença
Terrugem SNT, 2705-906
Portugal

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
FRANKRIG

STERISCIENCE Sp. Z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Polen

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italien

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Spanien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

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)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som er fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter 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 risk/benefit-forholdet, eller som følge af at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

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

ÆSKE MED 1 HÆTTEGLAS
ÆSKE MED 4 HÆTTEGLAS
ÆSKE MED 10 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumcitrat, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas á 5 ml
4 hætteglas á 5 ml
10 hætteglas á 5 ml

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

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/786/001	1 hætteglas
EU/1/12/786/002	4 hætteglas
EU/1/12/786/003	10 hætteglas

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

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.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE (EKSKLUSIV ”BLÅ BOKS”)

ÆSKE MED 1 HÆTTEGLAS SOM DEL AF EN MULTIPAKNING, DER INDEHOLDER 4 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumcitrat, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas á 5 ml. Del af en multipakning, kan ikke sælges enkeltvis.

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

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/786/004 Multipakning: 4 hætteglas (4 pakninger af 1)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE (INKLUSIVE ”BLÅ BOKS”)

ETIKET TIL MULTIPAKNINGER MED 4 HÆTTEGLAS (4 PAKNINGER AF 1) I TRANSPARENT FOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumcitrat, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Multipakning: 4 (4 pakninger af 1) hætteglas af 5 ml

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

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/786/004 Multipakning: 4 hætteglas (4 pakninger af 1)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

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.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Zoledronsyre Mylan 4 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Zoledronsyre
Intravenøs anvendelse efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zoledronsyre Mylan 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 sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Zoledronsyre Mylan 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**, f.eks. 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 hyperkalcæmi (TIH).

2. Det skal du vide, før du får Zoledronsyre Mylan

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

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

Du må ikke få Zoledronsyre Mylan:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du **begynder at få** Zoledronsyre Mylan:

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

Mens du er i behandling med Zoledronsyre Mylan, 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 f.eks. 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 Mylan. 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. Du skal have tilstrækkeligt tilskud af calcium og vitamin D.

Patienter i alderen 65 år og derover

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

Børn og unge

Zoledronsyre Mylan bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Zoledronsyre Mylan

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. 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 af 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 til behandling af en bestemt type blodkræft, der involverer knoglerne) eller anden medicin, der kan skade nyrerne.
- Anden medicin, der også indeholder zoledronsyre og bruges til at behandle knogleskørhed og andre ikke-kræft sygdomme i knoglerne, eller andre bisfosfonater, da den kombinerede effekt af at tage disse lægemidler sammen med Zoledronsyre Mylan er ukendt.
- Anti-angiogenetisk medicin (til behandling af kræft), da kombination af dette og zoledronsyre har været forbundet med en øget risiko for osteonekrose i kæberne.

Graviditet og amning

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

Du må ikke få Zoledronsyre Mylan, hvis du ammer.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der har været meget sjældne tilfælde af dødsghed og søvnighed ved brug af zoledronsyre. Vær derfor særlig opmærksom når du kører bil, betjener maskiner eller udfører andre opgaver, der kræver din fulde opmærksomhed.

Zoledronsyre Mylan indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentligste natriumfri.

3. Sådan bliver du behandlet med Zoledronsyre Mylan

- Zoledronsyre Mylan må kun gives af sundhedspersonale, 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, på apoteket eller af sundhedspersonalet.

Hvor meget Zoledronsyre Mylan skal du have

- Den normale enkeltdosis er 4 mg zoledronsyre.
- 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 Mylan

- Hvis du er i forebyggende behandling for knoglekomplikationer pga. knoglemetastaser, vil du få en infusion af Zoledronsyre Mylan 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 Mylan.

Hvordan får du Zoledronsyre Mylan

- Zoledronsyre Mylan 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 Mylan

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 (f.eks. 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 al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er normalt milde og vil sandsynligvis forsvinde efter kort tid.

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

Almindelig (forekommer hos 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 (forekommer hos 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, følelseløshed eller følelsen af tyngde i kæberne eller løsningen 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 Mylan 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 (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Som følge 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 følge af lave calcium-værdier: kramper følelsesløshed og tetani (sekundære symptomer på hypokalcæmi).
- Sig det til lægen, hvis du får øresmerter, udflåd fra 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 såsom nyopstået ømhed, smerte eller stivhed, eller en forværring af disse symptomer, mens du er i behandling med Zoledronsyre Mylan eller efter endt behandling.

Ikke kendt: Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

- Inflammation i nyrerne (tubulointerstitiel nefritis): Tegn og symptomer kan være nedsat urinmængde, blod i urinen, kvalme og generel utilpashed.

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

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Lavt fosfatindhold i blodet.

Almindelig (forekommer hos 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 (forekommer hos 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.
- Vejtrækningsbesvær med hiven efter vejret eller hosten.
- Nældefeber.

Sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- Langsom hjerterytme.
- Forvirring.
- Usædvanlige brud på lårbensknoglen, 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 lårbensknoglen.
- Interstitiel lungesygdom (sygdom i alveolevævet).
- Influenza-lignende symptomer herunder gigt (arthritis) og hævede led.
- Smertefuld rødme og/eller hævelse af øjet.

Meget sjælden (forekommer hos op 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, sygeplejerske eller apoteket. 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, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet ved, hvordan Zoledronsyre Mylan skal opbevares korrekt (se afsnit 6).

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zoledronsyre Mylan indeholder:

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

Udseende og pakningsstørrelser

Zoledronsyre Mylan er et klart og farveløst koncentrat til infusionsvæske. Koncentratet fås i et klart og farveløst hætteglas af glas med gummiprop og aftagelig plastikhætte.

Et hætteglas indeholder 5 ml koncentrat.

Zoledronsyre Mylan fås i pakninger med 1, 4 eller 10 hætteglas eller som multipakninger med 4 pakninger, der hver indeholder 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irland

Fremstiller

Hikma Farmacêutica S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº 8, 8-A e 8-B
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906
Portugal

VIATRIS SANTE

1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Frankrike

STERISCIENCE Sp. z o.o.

ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Polen

FALORNI S.r.l.

Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italien

KYMOS S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: +36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatrix Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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:

Tilberedning og administration af Zoledronsyre Mylan

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

Zoledronsyre Mylan koncentrat må ikke blandes med calciumholdige eller andre divalente kationholdige opløsninger såsom Ringer-lactat opløsning.

Instruktion for tilberedning af reducerede doser af Zoledronsyre Mylan:

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.
- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning til infusion anvendes. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2°C til 8°C. Den afkølede opløsning skal derefter tilpasses stuetemperatur før administration. Kemisk og fysisk stabilitet er blevet påvist i op til 48 timer ved 2°C-8°C og ved 25°C efter fortynding i 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 5% w/v glucoseopløsning (mindste koncentration: 3 mg/100 ml; maksimal koncentration: 4 mg/100 ml).
- 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 Mylan for at sikre, at de er tilstrækkeligt hydrerede.
- Undersøgelser med poser fremstillet af polyolefin (med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 5% w/v glucoseopløsning) viste ingen uforlidelighed med Zoledronsyre Mylan.
- Da der ikke eksisterer data om forlideligheden af Zoledronsyre Mylan med andre intravenøst indgivne stoffer, må Zoledronsyre Mylan ikke blandes med andre lægemidler eller stoffer og bør altid indgives gennem en separat infusionsslange.

Hvordan skal Zoledronsyre Mylan opbevares

- Opbevar Zoledronsyre Mylan utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Zoledronsyre Mylan efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og æsken efter EXP.
- Det uåbnede hætteglas kræver ingen særlige opbevaringsforhold.
- Opbevaringsbetingelser for den fortyndede opløsning er beskrevet i ovenstående afsnit (se "Tilberedning og administration af Zoledronsyre Mylan").