

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zoledronic acid Accord 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með 5 ml af innrennslisþykkni inniheldur 4 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

Einn ml af innrennslisþykkni inniheldur 0,8 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum (brotum sem stafa af sjúkdómum, samföllnum hrygg [spinal compression], geislun eða aðgerð á beinum eða æxlisörvaðri blóðkalsíumhækkun) hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma er finnst í beinum.
- Meðferð hjá fullorðnum sjúklingum við blóðkalsíumhækkun vegna æxla (tumor induced hypercalcemia).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis heilbrigðisstarfsmenn með reynslu í gjöf bisfosfonata í bláæð mega ávísa og gefa Zoledronic acid Accord. Sjúklingar á meðferð með Zoledronic acid Accord eiga að fá fylgiseðilinn og minnisspjaldið fyrir sjúklinga.

Skammtar

Vörn gegn sjúkdómseinkennum frá beinum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma er finnst í beinum

Fullorðnir og aldraðir

Ráðlagður skammtur til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma er finnst í beinum er 4 mg af zoledronsýru á 3 til 4 vikna fresti.

Sjúklingum ætti einnig að gefa daglega 500 mg af kalki og 400 a.e. af D-vítamíni til inntöku.

Við ákvörðun um að meðhöndla sjúklinga með meinvörp í beinum, til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum, skal hafa í huga að meðferðaráhrif koma fram eftir 2-3 mánuði.

Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

Fullorðnir og aldraðir

Ráðlagður skammtur við blóðkalsíumhækkun (albúmín-leiðrétt kalsíum í sermi $\geq 12,0$ mg/dl eða 3,0 mmól/l) er stakur 4 mg skammtur af zoledronsýru.

Skert nýrnastarfsemi

Blóðkalsíumhækkun vegna æxla:

Aðeins skal íhuga meðferð með Zoledronic acid Accord hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun vegna æxla, sem einnig eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, að undangengnu mati á áhættu og ávinningi meðferðar. Sjúklingar með sermisþéttni kreatíníns > 400 $\mu\text{mól/l}$ eða > 4,5 mg/dl fengu ekki að taka þátt í klínísku rannsóknunum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skammti hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun vegna æxla, með kreatínín í sermi < 400 $\mu\text{mól/l}$ eða < 4,5 mg/dl (sjá kafla 4.4).

Vörn gegn sjúkdómseinkennum frá beinum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma er finnst í beinum:

Þegar meðferð með zoledronsýru er hafin hjá sjúklingum með mergæxlagar eða meinvörp í beinum frá fastaæxlum, skal ákvarða sermisþéttni kreatíníns og úthreinsun kreatíníns (CLCr). Reikna skal CLCr út frá sermisþéttni kreatíníns með því að nota jöfnu Cockcroft-Gault. Zoledronsýra er ekki ætluð sjúklingum sem eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi fyrir meðferð, sem fyrir þennan hóp er skilgreind sem CLCr < 30 ml/mín. Sjúklingar með sermisþéttni kreatíníns > 265 $\mu\text{mól/l}$ eða > 3,0 mg/dl fengu ekki að taka þátt í klínísku rannsóknunum á zoledronsýru.

Fyrir sjúklinga með meinvörp í beinum, sem eru með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi fyrir meðferð, sem fyrir þennan hóp er skilgreind sem CLCr 30-60 ml/mín., er mælt með eftirfarandi skammti af zoledronsýru (sjá einnig kafla 4.4):

Úthreinsun kreatíníns í upphafi (ml/mín.)	Ráðlagður skammtur af zoledronsýru*
> 60	4,0 mg zoledronsýra
50-60	3,5 mg* zoledronsýra
40-49	3,3 mg* zoledronsýra
30-39	3,0 mg* zoledronsýra

* Skammtar voru reiknaðir út með því að gera ráð fyrir AUC markgildinu 0,66 (mg klst./l) (CLCr = 75 ml/mín). Gert er ráð fyrir að minni skammtar handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi nái sama AUC og hjá sjúklingum með úthreinsun kreatíníns 75 ml/mín.

Eftir að meðferð er hafin skal mæla sermisþéttni kreatíníns fyrir hverja gjöf zoledronsýru og ekki skal veita meðferð hafi nýrnastarfsemi versnað. Í klínísku rannsóknunum var versnandi nýrnastarfsemi skilgreind skv. eftirfarandi:

- Hjá sjúklingum með eðlilegt upphafsgildi kreatíníns (< 1,4 mg/dl eða < 124 $\mu\text{mól/l}$), aukning um 0,5 mg/dl eða 44 $\mu\text{mól/l}$.
- Hjá sjúklingum með óeðlilegt upphafsgildi kreatíníns (> 1,4 mg/dl eða > 124 $\mu\text{mól/l}$), aukning um 1 mg/dl eða 88 $\mu\text{mól/l}$.

Í klínísku rannsóknunum var meðferð með zoledronsýru einungis haldið áfram þegar kreatínínþéttni varð að nýju innan 10% frá upphafsgildi (sjá kafla 4.4). Meðferð með zoledronsýru skal haldið áfram með sama skammti og gefinn var áður en meðferð var rofin.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun zoledronsýru hjá börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Gjöf í bláæð.

Zoledronic acid Accord 4 mg innrennslisþykkni, lausn, sem búið er að blanda og þynna upp í 100 ml (sjá kafla 6.6), á að gefa með einu innrennslis í bláæð á að minnsta kosti 15 mínútum.

Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi er ráðlagt að nota minni skammta af zoledronsýru (sjá kaflann „Skammtar“ hér að framan og kafla 4.4).

Leiðbeiningar um blöndun minni skammta Zoledronic acid Accord

Dragið upp viðeigandi rúmmál innrennslisþykkis, eftir því sem þörf er á:

- 4,4 ml fyrir 3,5 mg skammt.
- 4,1 ml fyrir 3,3 mg skammt.
- 3,8 ml fyrir 3,0 mg skammt.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu zoledronsýru fyrir gjöf. Það rúmmál innrennslisþykkis sem dregið var upp skal þynna enn frekar í 100 ml af sæfðri 0,9% w/v natríumklóríðlausn eða 5% w/v glúkósulausn. Skammtinn skal gefa með einu innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 15 mínútum.

Ekki má blanda Zoledronic acid Accord innrennslisþykkni við innrennslislausnir sem innihalda kalsíum eða aðrar innrennslislausnir sem innihalda tvígildar katjónir t.d. Ringer-laktat lausn og hana á að gefa eina sér sem innrennslislausn í bláæð um sér innrennslisslöngu.

Gæta þarf vel að vökvabúskap sjúklinga fyrir og eftir notkun zoledronsýru.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum bisfosfonötum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almenn atriði

Áður en zoledronsýra er gefin þarf að meta sjúklinginn til að ganga úr skugga um að vökvafjafnvægi sé í lagi.

Forðast skal of mikla vökvagjöf hjá sjúklingum sem eru í hættu á hjartabilun.

Fylgjast skal vandlega með hefðbundnum blóðmælingum við blóðkalsíumhækkun, svo sem kalsíum-, fosfat- og magnesíumþéttni í sermi, eftir að meðferð með zoledronsýru er hafin. Ef blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun eða blóðmagnesíumlækkun kemur fram getur skammtíma uppbótarmeðferð verið nauðsynleg. Sjúklingar með ómeðhöndlaða blóðkalsíumhækkun eru almennt með einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi og því er nauðsynlegt að fylgjast vandlega með nýrnastarfsemi.

Zoledronic acid Accord inniheldur sama virka efnið og Aclasta (zoledronsýru). Sjúklingar sem eru á meðferð með Zoledronic acid Accord eiga ekki að fá Aclasta eða nein önnur bisfosfonöt samhliða, þar sem samanlegðaráhrif þessara lyfja eru ekki þekkt.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklinga með blóðkalsíumhækkun vegna æxla og vott um versnun á nýrnastarfsemi skal meta á viðeigandi hátt og íhuga skal hvort mögulegur ávinningur meðferðar með zoledronsýru vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Við ákvörðun um að meðhöndla sjúklinga með meinvörp í beinum til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum skal huga að því að meðferðaráhrif koma fram eftir 2-3 mánuði.

Greint hefur verið frá truflunum á nýrnastarfsemi við notkun zoledronsýru. Þættir sem geta aukið hættu á að nýrnastarfsemi versni eru vökvapurrd, fyrirliggjandi skert nýrnastarfsemi, margir meðferðarkafar með zoledronsýru og öðrum bisfosfonötum sem og notkun annarra lyfja sem hafa eiturverkanir á nýru. Þó að áhættan minnki þegar 4 mg skammtur af zoledronsýru er gefinn á 15 mínútum getur versnun á nýrnastarfsemi eigi að síður komið fram. Greint hefur verið frá versnun nýrnastarfsemi, allt upp í nýrnabilun og skilun, hjá sjúklingum í kjölfar fyrsta skammts eða staks 4 mg skammts af zoledronsýru. Aukning á kreatíníni í sermi kemur einnig fram hjá sumum sjúklingum við

langvinna notkun zoledronsýru í ráðlögðum skömmtum til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum en þó sjaldnar.

Fyrir hverja gjöf zoledronsýru skal mæla sermisþéttni kreatíníns. Þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með meinvörp í beinum, sem eru með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, er mælt með minni skammti af zoledronsýru. Hjá sjúklingum sem sýna merki um versnandi nýrnastarfsemi í meðferðinni, skal stöðva meðferð með zoledronsýru. Meðferð með zoledronsýru skal ekki haldið áfram fyrr en sermisþéttni kreatíníns er að nýju orðin innan 10% frá upphafsgildi. Hefja skal meðferð með zoledronsýru að nýju með sama skammti og gefinn var áður en gert var hlé á meðferðinni.

Vegna mögulegra áhrifa zoledronsýru á nýrnastarfsemi, skorts á klínískum upplýsingum um öryggi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (í klínískum rannsóknum skilgreind sem kreatínín í sermi annars vegar $\geq 400 \mu\text{mól/l}$ eða $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun vegna æxla og hins vegar $\geq 265 \mu\text{mól/l}$ eða $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ hjá sjúklingum með krabbamein og meinvörp í beinum) í upphafi og einungis takmarkaðra upplýsinga um lyfjahvörf hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi í upphafi (úthreinsun kreatíníns $< 30 \text{ ml/mín.}$) er ekki mælt með notkun zoledronsýru handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Vegna þess að takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er ekki unnt að gefa neinar sértækar ráðleggingar fyrir þennan sjúklingahóp.

Beindrep

Beindrep í kjálka

Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum beindreps í kjálka hjá sjúklingum á meðferð með Zoledronic acid Accord í klínískum rannsóknum. Reynsla eftir markaðssetningu lyfsins og birtar heimildir benda til aukinnar tíðni tilkynninga um beindrep í kjálka eftir því um hvaða tegund æxlis er að ræða (langt gengið brjóstakrabbamein, mergæxlagar). Rannsókn sýndi að beindrep í kjálka var algengara hjá sjúklingum með mergæxli en sjúklingum með önnur krabbamein (sjá kafla 5.1).

Seinka skal upphafi meðferðar eða nýrri meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár í mjúkvef í munni sem ekki eru gróin, nema um sé að ræða læknisfræðilegt neyðartilvik. Tannlæknisskoðun ásamt viðeigandi fyrirbyggjandi tannvernd og einstaklingsbundnu mati á ávinningi-áhættu er ráðlagt fyrir meðferð með bisfosfonötum hjá sjúklingum með samhliða áhættuþætti.

Hafa skal í huga eftirfarandi áhættuþætti við einstaklingsbundið mat á hættu á myndun beindreps í kjálka:

- hversu kröftugt bisfosfonatíð er (meiri hættu eftir því sem það er kröftugra), íkomuleið (meiri hættu við notkun í bláæð (parenteral use)) og uppsafnaðan skammt bisfosfonats.
- krabbamein, samhliða sjúkdómar (t.d. blóðleysi, blóðstorkukvillar, sýking), reykingar.
- samhliðameðferð: krabbameinslyfjameðferð, hemlar á nýæðamyndun (sjá kafla 4.5), geislameðferð á háls og höfuð, notkun barkstera.
- saga um tannsjúkdóma, léleg munnhirða, tannvegssjúkdómar, inngripsmiklar tannaðgerðir (t.d. tanndráttur) og gervigómar sem passa illa

Hvetja skal alla sjúklinga til að viðhalda góðri tannheilsu, fara í reglubundnar skoðanir til tannlæknis og tilkynna tafarlaust um öll einkenni frá munni svo sem lausar tennur, verk eða þrota eða sár gróa ekki eða útferð er úr sárum, meðan á meðferð með Zoledronic acid Accord stendur.

Meðan á meðferð stendur skal einungis framkvæma ífarandi tannaðgerðir eftir ítarlega athugun og fordast skal slíkar aðgerðir í tímalegri nálægð við gjöf zoledronsýru. Hjá sjúklingum sem fá beindrep í kjálka á meðan þeir eru í meðferð með bisfosfonötum geta tannaðgerðir valdið versnun ástandsins. Hvað varðar sjúklinga sem þurfa tannaðgerða við liggja ekki fyrir neinar upplýsingar um það hvort stöðvun meðferðar með bisfosfonötum dregur úr hættu á beindrepi í kjálka. Setja skal upp meðferðaráætlun fyrir sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánu samstarfi við lækinn og tannlækni eða kjálkaskurðlækni með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga skal tímabundið hlé á meðferð með

zoledronsýru þar til sjúkdómurinn gengur til baka og áhættuþættir sem hafa áhrif á sjúkdóminn hafa verið mildaðir þegar það er hægt.

Beindrep í öðrum líkamshlutum

Skýrt hefur verið frá beindrepi í hlust við notkun bisfosfonata, einkum í tengslum við langtímameðferð. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í hlust eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Hafa skal í huga hugsanlegt beindrep í hlust hjá sjúklingum sem nota bisfosfonöt og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

Auk þess hefur verið greint frá einstökum tilvikum beindreps í öðrum líkamshlutum, þar með talið í mjöðm og lærlegg, einkum hjá fullorðnum krabbameinssjúklingum á meðferð með zoledronsýru.

Stoðkerfisverkir

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum og stundum vinnuhamlandi bein-, lið- og/eða vöðvaverkjum hjá sjúklingum sem fengið hafa zoledronsýru. Hins vegar er slíkt sjaldgæft. Einkennin komu fram allt frá einum degi til nokkurra mánaða eftir að meðferð hófst. Hjá flestum sjúklinganna hurfu einkennin þegar meðferðinni var hætt. Hjá undirhópi sjúklinganna komu einkennin fram að nýju þegar þeir fengu aftur zoledronsýru, eða annað bisfosfonat.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfonötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan ofanhnúfulnu (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn áverka eða án áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggjum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfonötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa. Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfonötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfonötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

Blóðkalsíumlækkun

Greint hefur verið frá blóðkalsíumlækkun hjá sjúklingum á meðferð með zoledronsýru. Greint hefur verið frá hjartsláttaróreglu og aukaverkunum á taugakerfi (þar með talið krömpum, tilfinningardofa í húð og kalkstjarfa (tetany)) vegna verulegrar blóðkalsíumlækkunar. Greint hefur verið frá verulegri blóðkalsíumlækkun sem krafðist innlagnar á sjúkrahús. Í sumum tilvikum getur blóðkalsíumlækkun verið lífshættuleg (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar þegar Zoledronic acid Accord er notað ásamt lyfjum sem vitað er að valda blóðkalsíumlækkun því þau geta haft samverkandi áhrif sem leiða til verulegrar blóðkalsíumlækkunar (sjá kafla 4.5). Mæla skal kalsíumþéttni í sermi og leiðréttta verður blóðkalsíumlækkun áður en meðferð með Zoledronic acid Accord er hafin. Sjúklingar skulu fá fullnægjandi kalsíum- og D-vítamínuppbót.

Zoledronic acid Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Ef saltlausn (0,9% w/v natríumklóríðlausn) er hins vegar notuð til að þynna Zoledronic Acid Accord fyrir gjöf verður natríumskammturinn stærri.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hefur zoledronsýra verið gefin samhliða algengum krabbameinslyfjum, þvagræsilyfjum, sýklalyfjum og verkjalyfjum án þess að klínískra milliverkana yrði vart. Zoledronsýra binst ekki að ráði við prótein í plasma og hamlar ekki P450-ensímum í mönnum *in vitro* (sjá kafla 5.2), en ekki hafa verið gerðar neinar formlegar klínískar rannsóknir á milliverkunum.

Sýna ber varúð þegar bisfosfonöt eru gefin með amínóglýkósíðum, calcitonini eða hávirkniþvagræsilyfjum (loop diuretics), vegna þess að þessi lyf gætu haft viðbótaráhrif sem leiða til lægri sermispéttni kalsíums lengur en ætlast var til (sjá kafla 4.4).

Sýna ber aðgát við notkun zoledronsýru með öðrum lyfjum sem hugsanlega hafa eiturverkanir á nýru. Hafa skyldi í huga möguleika á að blóðmagnesíumlækkun komi fram meðan á meðferð stendur.

Hjá sjúklingum með mergæxlagar (multiple myeloma), getur hætta á minnkaðri nýrnastarfsemi aukist þegar zoledronsýra er notuð samhliða talidomídi.

Gæta skal varúðar þegar zoledronsýra er notuð samhliða lyfjum sem hamla nýæðamyndun, því komið hefur fram aukin tíðni beindreps í kjálka hjá sjúklingum á samhliða meðferð með þessum lyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun zoledronsýru á meðgöngu. Æxlunar-rannsóknir með zoledronsýru hjá dýrum hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki skal nota zoledronsýru á meðgöngu. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast að verða þungaðar.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort zoledronsýra skilst út í brjóstamjólk. Brjóstagjöf er fráþending fyrir notkun zoledronsýru (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Lagt var mat á hugsanlegar aukaverkanir zoledronsýru á frjósemi foreldra og F1 kynslóðar hjá rottum. Þetta olli ýktum lyfjafræðilegum áhrifum sem talin eru tengjast hömlun efnisins á umbrotum kalsíums í beinum, sem leiðir til blóðkalsíumlækkunar í kring um fæðingu (periparturient), en það eru áhrif af lyfjum í flokki bisfosfonata, erfiðrar fæðingar (dystocia) og þess að rannsókninni var hætt snemma. Þessar niðurstöður komu því í veg fyrir að hægt væri að ákvarða með vissu áhrif zoledronsýru á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aukaverkanir á borð við sundl og svefnhöfga geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferð með Zoledronic acid Accord stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algennt er að greint hafi verið frá bráðri bólgusvörun (acute phase reaction) innan þriggja daga frá gjöf zoledronsýru, með einkennum á borð við beinverki, hita, þreytu, liðverki, vöðvaverki, kuldahroll og liðbólgu sem fylgir þroti í liðum. Þessi einkenni ganga venjulega til baka innan nokkurra daga (sjá lýsingu á völdum aukaverkunum).

Eftirtalið er skilgreint sem mikilvæg áhætta vegna notkunar zoledronsýru við samþykktum ábendingum:

Skert nýrnastarfsemi, beindrep í kjálka, bráð bólgusvörun, blóðkalsíumlækkun, gáttatif, bráðafnæmi, millivefslungnasjúkdómur. Tíðni sérhverrar þessarar skilgreindu áhættu er tilgreind í töflu 1.

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Eftirfarandi aukaverkunum í töflu 1, hefur verið safnað saman úr klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu, aðallega eftir langtímameðferð með zoledronsýru 4 mg:

Tafla 1

Aukaverkunum er raðað eftir tíðni, hinar algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar		
	Algengar	Blóðleysi.
	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð.
	Mjög sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð.
Ónæmiskerfi		
	Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð.
	Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur.
Geðræn vandamál		
	Sjaldgæfar	Kvíði, svefntruflanir.
	Mjög sjaldgæfar	Rugl.
Taugakerfi		
	Algengar	Höfuðverkur.
	Sjaldgæfar	Sundl, náladofi, bragðskynstruflun, tilfinningadofi í húð, tilfinninganæmi í húð, skjálfti, svefnhöfgi.
	Koma örsjaldan fyrir	Krampar, tilfinningardofi í húð og kalkstjarfi (tetany) (afleiðingar blóðkalsíumlækkunar).
Augu		
	Algengar	Tárubólga.
	Sjaldgæfar	Þokusjón, hvítubólga (scleritis) og bólga í augntóttum.
	Mjög sjaldgæfar:	Æðahjúpsbólga (uveitis)
	Koma örsjaldan fyrir	Hvítuhýðisbólga (episcleritis).
Hjarta		
	Sjaldgæfar	Háþrýstingur, lágur blóðþrýstingur, gáttatif, lágur blóðþrýstingur sem leiðir til yfirliðs eða losts.
	Mjög sjaldgæfar	Hægur hjartsláttur, hjartsláttaróregla (afleiðing blóðkalsíumlækkunar).
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti		
	Sjaldgæfar	Mæði, hósti, berkjuþrengingar.
	Mjög sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur.
Meltingarferi		
	Algengar	Ógleði, uppköst, minnkuð matarlyst.
	Sjaldgæfar	Niðurgangur, hægðatregða, kviðverkur, meltingartruflanir, munnbólga, munnþurrkur.
Húð og undirhúð		
	Sjaldgæfar	Kláði, útbrot (þar með talið roði og dröfnótt útbrot), aukinn sviti.
Stoðkerfi og stoðvefur		

	Algengar	Beinverkir, vöðvaverkir, liðverkir, almennir verkir.
	Sjaldgæfar	Vöðvakrampar, beindrep í kjálka.
	Koma örsjaldan fyrir:	Beindrep í hlust (aukaverkanir tengdar lyfjaflokki bisfosfonata) og í öðrum líkamshlutum, þar með talið í lærlegg og mjöðm.
Nýru og þvaggfæri		
	Algengar	Skert nýrnastarfsemi.
	Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun, blóðmiga, próteinmiga.
	Mjög sjaldgæfar	Áunnið Fanconis heilkenni.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Algengar	Sótthiti, flensuheilkenni (þar með talin þreyta, kuldaþrollur, slapp-leiki og hitaroði).
	Sjaldgæfar	Slen, bjúgur á útlimum, viðbrögð á stungustað (þar með talin verkur, erting, bólga, herslismyndun), brjóstverkur, þyngdaraukning bráðaofnæmisviðbrögð/lost, ofsakláði.
	Mjög sjaldgæfar:	Liðbólga og þroti í liðum sem einkenni bráðrar bólgusvörunar (acute phase reaction)
Rannsóknaniðurstöður		
	Mjög algengar	Blóðfosfatlækkun.
	Algengar	Aukning á kreatíníni og þvagefni í blóði, blóðkalsíumlækkun.
	Sjaldgæfar	Blóðmagnesíumlækkun, blóðkalíumlækkun.
	Mjög sjaldgæfar	Blóðkalíumhækkun, blóðnatríumhækkun.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skert nýrnastarfsemi

Zoledronsýra hefur verið tengd við tilkynningar um skerta nýrnastarfsemi. Gerð var greining á sameinuðum gögnum um öryggi notkunar zoledronsýru, fengnum í skráningarrannsóknunum sem gerðar voru á fyrirbyggjandi verkun með tilliti til einkenna frá beinum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma sem náðu til beina. Tíðni skertrar nýrnastarfsemi, aukaverkunar sem grunur leikur á að tengist zoledronsýru (aukaverkanir) var eftirfarandi: mergæxlagar (3,2%), krabbamein í blöðruhálskirtli (3,1%), brjóstakrabbamein (4,3%), æxli í lungum og önnur föst æxli (3,2%). Þættir sem geta aukið líkur á skerðingu á nýrnastarfsemi eru meðal annars vökvaskortur, skert nýrnastarfsemi áður en meðferð hefst, margar meðferðarlotur með zoledronsýru eða öðrum bisfosfonötum, sem og samhliða notkun lyfja sem hafa eiturvekanir á nýru eða ef innrennslistími er styttri en nú er ráðlagt. Greint hefur verið frá skerðingu á nýrnastarfsemi, þróun yfir í nýrnabilun og skilunarmedferð, hjá sjúklingum eftir fyrsta skammt eða stakan 4 mg skammt af zoledronsýru (sjá kafla 4.4).

Beindrep í kjálka

Greint hefur verið frá tilvikum um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem fá meðferð lyfjum sem hamla beineyðingu, svo sem zoledronsýru (sjá kafla 4.4). Margir þessara sjúklinga voru einnig á meðferð með krabbameinslyfjum og barksterum og höfðu merki um staðbundna sýkingu m.a. beinsýkingu. Flest þessara tilvika varða krabbameinssjúklinga sem gengist hafa undir tanndrátt eða aðrar munnholsaðgerðir.

Gáttatíf

Í einni slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn sem stóð yfir í 3 ár, var lagt mat á verkun og öryggi zoledronsýru, 5 mg einu sinni á ári, samanborið við lyfleysu, í meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf. Heildartíðni gáttatífs var 2,5% (96 af 3.862) hjá sjúklingum sem fengu zoledronsýru 5 mg og 1,9% (75 af 3.852) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni gáttatífs sem alvarlegrar aukaverkunar var 1,3% (51 af 3.862) hjá sjúklingum sem fengu zoledronsýru 5 mg og 0,6% (22 af 3.852) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Ósamræmið sem fram kom í þessari rannsókn hefur ekki komið fram í öðrum rannsóknunum á zoledronsýru, þar með talið þeim rannsóknunum þar sem zoledronsýra 4 mg á 3-4 vikna fresti var gefið krabbameinssjúklingum. Orsakir aukinnar tíðni gáttatífs í þessari einu klínísku rannsókn eru ekki þekktar.

Bráð bólgusvörun (acute phase reaction)

Þessi aukaverkun samanstendur af ýmsum einkennum, þar með talið hita, vöðvaverkjum, höfuðverk, verk í útlimum, ógleði, uppköstum, niðurgangi, liðverkjum og liðbólgu sem fylgir þroti í liðum. Einkennin koma fram ≤ 3 sólarhringa eftir innrennsli zoledronsýru, stundum er talað um þess einkenni sem „flensulík“ eða „einkenni eftir gjöf skammts“.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins (tíðni, mjög sjaldgæfar):

Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol (aukaverkun af lyfjum í flokki bisfosfonata).

Aukaverkanir sem tengjast blóðkalsíumlækkun

Blóðkalsíumlækkun er mikilvæg þekkt áhætta við notkun zoledronsýru við samþykktum ábendingum. Við skoðun tilvika, bæði úr klínískum rannsóknum og sem tilkynnt hafa verið eftir markaðssetningu, eru nægar vísbendingar til að styðja tengsl milli meðferðar með zoledronsýru, tilvika blóðkalsíumlækkunar sem greint hefur verið frá og afleiddrar hjartsláttaróreglu. Enn fremur eru vísbendingar um tengsl milli blóðkalsíumlækkunar og afleiddra aukaverkana á taugakerfi, sem greint hefur verið frá í þessum tilvikum, þar með talið krampar, tilfinningardofi í húð og kalkstjarfi (tetany) (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Klínísk reynsla af bráðri ofskömmun zoledronsýru er takmörkuð. Greint hefur verið frá því að gefnir hafi verið allt að 48 mg skammtar af zoledronsýru fyrir slysi. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem hafa fengið stærri skammta en ráðlagðir eru (sjá kafla 4.2), því fram hefur komið skerðing á nýrnastarfsemi (þar með talin nýrnabilun) og óeðlileg gildi salta í sermi (þar með talið kalsíum, fosfór og magnesíum). Ef kalsíumgildi í blóði verður of lágt skal gefa kalsíumglúkónat með innrennsli eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum, bisfosfónöt. ATC-flokkur: M05BA08.

Zoledronsýra telst til bisfosfonata og verkar aðallega á bein. Hún hamlar beineyðingu af völdum beináta (inhibitor of osteoclastic bone resorption).

Sértæk áhrif bisfosfonata á bein byggjast á mikilli sækni þeirra í bein sem eru að myndast, en enn er ekki nákvæmlega þekktur sá verkunarmáti sameindarinnar sem hamlar virkni beináta. Í langtíma-rannsóknum á dýrum hefur zoledronsýra hamlað beineyðingu (resorption), án þess að valda auka-
verkunum á myndun, steinefnaútfellingu eða aflfræðilega (mechanical) eiginleika beina.

Auk þess að vera mjög öflugur hemill beineyðingar, hefur zoledronsýra einnig ýmsa æxlisamlandi eiginleika sem gætu stuðlað að heildaráhrifum hennar við meðferð á beinsjúkdómum með meinvörpum. Sýnt hefur verið fram á eftirfarandi eiginleika í forklínískum rannsóknum:

- *In vivo*: Hömlun á beineyðingu beináta, sem breytir örumhverfi beinmergs með því að gera það síður móttækilegt fyrir vöxt æxlisfrumna, hömlun nýæðamyndandi áhrifa og verkjastillandi áhrif.
- *In vitro*: Hömlun á fjölgun beinkímfruma, bein frumuhemjandi og „pro-apoptotic activity“ áhrif á æxlisfrumur, samverkandi frumuhemjandi áhrif með öðrum krabbameinslyfjum, hamlandi áhrif á samloðun/innrás.

Niðurstöður klínískra rannsókna á vörn gegn sjúkdómseinkennum frá beinum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma er finnast í beinum.

Í fyrstu slembiröðuðu, tvíblindu samanburðarrannsókninni með lyfleysu var zoledronsýra 4 mg borin saman við lyfleysu til varnar gegn sjúkdómseinkennum frá beinum hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli. Zoledronsýra 4 mg dró marktækt úr hlutfalli sjúklinga sem fengu að minnsta kosti eitt sjúkdómseinkenni frá beinum, seinkaði miðgildi tíma að fyrsta sjúkdómseinkennum um > 5 mánuði og dró úr fjölda tilvika á ári fyrir hvern sjúkling - tíðni sjúkdómseinkenna frá beinum. Greining á fjölda atvika sýndi 36% áhættuminnkun á að fá sjúkdómseinkenni frá beinum í hópnum sem fékk zoledronsýru 4 mg, samanborið við lyfleysu. Sjúklingar sem fengu zoledronsýru 4 mg greindu frá minni aukningu á verkjum heldur en þeir sem fengu lyfleysu og munurinn var marktækur í mánuði 3, 9, 21. og 24. Færri sjúklingar á meðferð með zoledronsýru 4 mg fengu sjúkdómstengd beinbrot. Meðferðaráhrifin voru minna áberandi hjá sjúklingum með kímfruskemmdir (blastic lesions). Verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 2.

Í annarri rannsókn, sem náði til fastra æxla, annarra en krabbameins í brjóstum og blöðruhálskirtli, dró zoledronsýra 4 mg marktækt úr hlutfalli sjúklinga með sjúkdómseinkennum frá beinum, seinkaði miðgildi tíma að fyrsta sjúkdómseinkennum frá beinum um > 2 mánuði og lækkaði tíðni sjúkdómseinkenna frá beinum. Greining á fjölda atvika sýndi 30,7% áhættuminnkun á að fá sjúkdómseinkenni frá beinum í hópnum sem fékk zoledronsýru 4 mg samanborið við lyfleysu. Verkunarniðurstöður er að finna í töflu 3.

Tafla 2: Verkunarniðurstöður (sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fá hormónameðferð)

	Einhver sjúkdómseinkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æxla)		Brot*		Geislameðferð á bein	
	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa
N	214	208	214	208	214	208
Hlutfall sjúklinga með sjúkdómseinkennum frá beinum (%)	38	49	17	25	26	33
p-gildi	0,028		0,052		0,119	
Miðgildi tíma að sjúkdómseinkennum frá beinum (dagar)	488	321	NR	NR	NR	640
p-gildi	0,009		0,020		0,055	
Tíðni sjúkdómseinkenna frá beinum	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-gildi	0,005		0,023		0,060	
Áhættuminnkun á að fá mörg sjúkdómseinkenni**	36	-	NA	NA	NA	NA

(%)					
p-gildi	0,002		NA		NA

* Þar með talin hryggjarliðsbrot og brot utan hryggjarliðs.

** Fjöldi allra sjúkdómseinkenna frá beinum, heildarfjöldi svo og tími þar til hvert einkenni kemur fram í rannsókninni.

NR - Ekki náð.

NA - Á ekki við.

Tafla 3: Verkunarniðurstöður (föst æxli önnur en krabbamein í brjóstum eða blöðruhálskirtli)

	Einhver sjúkdómseinkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æxla)		Brot*		Geislameðferð á bein	
	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa
N	257	250	257	250	257	250
Hlutfall sjúklinga með sjúkdómseinkenni frá beinum (%)	39	48	16	22	29	34
p-gildi	0,039		0,064		0,173	
Miðgildi tíma að sjúkdómseinkenni frá beinum (dagar)	236	155	NR	NR	424	307
p-gildi	0,009		0,020		0,079	
Tíðni sjúkdómseinkenna frá beinum	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-gildi	0,012		0,066		0,099	
Áhættuminnkun á að fá mörg einkenni**(%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-gildi	0,003		NA		NA	

* Þar með talin hryggjarliðsbrot og brot utan hryggjarliðs.

** Fjöldi allra sjúkdómseinkenna frá beinum, heildarfjöldi svo og tími þar til hvert einkenni kemur fram í rannsókninni.

NR - Ekki náð.

NA - Á ekki við.

Í þriðju III. stigs slembiröðuðu, tvíblindu rannsókninni var zoledronsýra 4 mg eða pamidronat 90 mg á 3 til 4 vikna fresti, borið saman hjá sjúklingum með mergæxlagar eða brjóstakrabbamein með að minnsta kosti einni beinkvilla. Niðurstöðurnar sýndu að zoledronsýra 4 mg hafði sambærilega verkun og 90 mg af pamidronati til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum. Greining á fjölda atvika sýndi marktæka áhættuminnkun um 16% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með zoledronsýru 4 mg miðað við sjúklinga sem fengu pamidronat. Verkunarniðurstöður er að finna í töflu 4.

Tafla 4: Verkunarniðurstöður (sjúklingar með brjóstakrabbamein og mergæxlager)

	Einhver sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æxla)		Brot*		Geislameðferð á bein	
	zoledronsýra 4 mg	Pam 90 mg	zoledronsýra 4 mg	Pam 90 mg	zoledronsýra 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Hlutfall sjúklinga með sjúkdómseinkenni frá beinum (%)	48	52	37	39	19	24
p-gildi	0,198		0,653		0,037	
Miðgildi tíma að sjúkdómseinkenni frá beinum (dagar)	376	356	NR	714	NR	NR
p-gildi	0,151		0,672		0,026	
Tíðni sjúkdóms- einkenna frá beinum	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-gildi	0,084		0,614		0,015	
Áhættuminnkun á að fá mörg sjúkdómseinkenni** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-gildi	0,030		NA		NA	

* Þar með talin hryggjarliðsbrot og brot utan hryggjarliðs

** Fjöldi allra sjúkdómseinkenna frá beinum, heildarfjöldi svo og tími þar til hvert einkenni kemur fram í rannsókninni

NR - Ekki náð

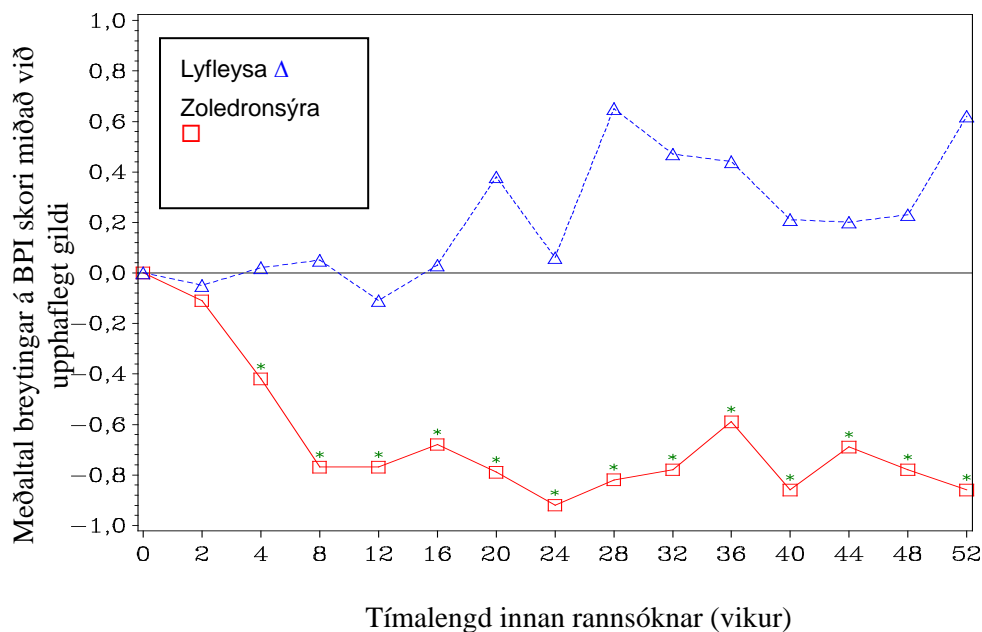
NA - Á ekki við

Zoledronsýra 4 mg var einnig rannsökuð í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 228 sjúklingar með staðfest meinvörp í beinum, sem áttu uppruna sinn í brjóstakrabbameini, þar sem lagt var mat á áhrif 4 mg af zoledronsýru á tíðnihlutfall sjúkdómseinkenna frá beinum, reiknað sem heildarfjöldi sjúkdómseinkenna frá beinum (að undanskilinni blóðkalsíumhækkun og að teknu tilliti til fyrri beinbrota) deilt með heildaráhættutímabili. Sjúklingar fengu annað hvort 4 mg af zoledronsýru eða lyfleysu á fjögurra vikna fresti í eitt ár. Sjúklingum var skipt jafnt í hóp sem fékk meðferð með zoledronsýru og hóp sem fékk lyfleysu.

Hlutfall sjúkdómseinkenna frá beinum (atvik/sjúklingsár) var 0,628 fyrir zoledronsýru og 1,096 fyrir lyfleysu. Hlutfall sjúklinga sem fengu að minnsta kosti eitt sjúkdómseinkenni frá beinum (að undan skilinni blóðkalsíumhækkun) var 29,8% hjá hópnum sem fékk meðferð með zoledronsýru en 49,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu ($p=0,003$). Þegar rannsókninni lauk hafði miðgildi tíma fram að fyrsta sjúkdómseinkenni frá beinum ekki náðst hjá hópnum sem fékk meðferð með zoledronsýru og um var að ræða marktækt lengri tíma en fyrir lyfleysu ($p=0,007$). Zoledronsýra 4 mg dró úr hættu á sjúkdómseinkennum frá beinum um 41% í fjölatvikagreiningu (áhættuhlutfall=0,59, $p=0,019$) samanborið við lyfleysu.

Hjá hópnum sem fékk zoledronsýru kom fram tölfræðilega marktækur ávinningur hvað varðar verkjaskor (samkvæmt BPI [brief pain inventory]) eftir 4 vikur og á sérhverjum tímamarki alla rannsóknina, samanborið við lyfleysu (Mynd 1). Verkjaskorið fyrir zoledronsýru var alltaf undir upphaflegu gildi og verkjaminnkun fylgdi tilhneiging til lægri stigafjölda á kvarða sem mælir notkun á verkjalyfjum.

Mynd 1: Meðaltal breytinga á BPI skori miðað við upphafleg gildi. Merkt er við þar sem tölfræðilega marktækur munur (*p<0,05) er á samanburði á meðferðum (zoledronsýra 4 mg samanborið við lyfleysu).



Rannsókn CZOL446EUS122/SWOG

Meginmarkmið þessarar áhorfsrannsóknar var að meta heildartíðni beindreps í kjálka eftir 3 ár hjá krabbameinssjúklingum með meinvörp í beinum sem fengu zoledronsýru. Meðferð til að hamla beinátum og önnur krabbameinsmeðferð voru viðhafðar sem og tannumhirða eftir því sem við átti klínískt til að sýna á sem bestan hátt fræðilega og samfélagslega umönnun. Tannskoðun var ráðlögð í upphafi en var ekki skylda.

Hjá þeim 3.491 sjúklingi sem hægt var að leggja mat á voru 87 tilvik beindreps í kjálka staðfest. Áætluð heildartíðni staðfests beindreps í kjálka eftir 3 ár var 2,8% (95% CI; 2,3-3,5%). Tíðnin var 0,8% eftir 1 ár og 2,0% eftir 2 ár. Tíðni staðfests beindreps í kjálka eftir 3 ár var hæst hjá sjúklingum með mergæxli (4,3%) og lægst hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein (2,4%). Tilvik staðfests beindreps í kjálka voru tölfræðilega marktækt fleiri hjá sjúklingum með mergæxlager (p=0,003) en önnur krabbamein samanlagt.

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

Klínískar rannsóknir á blóðkalsíumhækkun vegna æxla leiddu í ljós að áhrif zoledronsýru einkennast af lækkaðri sermispéttni kalsíums og minnkuðum þvagútskilnaði kalsíums. Í I. stigs skammta-rannsóknum hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla blóðkalsíumhækkun vegna æxla, voru virkir rannsóknaskammtar á bilinu u.þ.b. 1,2-2,5 mg.

Til að meta áhrif 4 mg af zoledronsýru miðað við pamidronat 90 mg voru niðurstöður úr tveimur, fjölsetra lykilrannsóknum á sjúklingum með blóðkalsíumhækkun vegna æxla, sameinaðar í fyrirfram ákveðið niðurstöðumat (analysis). Kalsíum í blóði náði fyrr eðlilegu gildi, á fjórða degi með 8 mg af zoledronsýru og á sjöunda degi með 4 mg og 8 mg af zoledronsýru. Eftirfarandi svörunarhlutföll komu fram:

Tafla 5: Hlutfall algjörRAR svörunar eftir dögum, í sameinuðum rannsóknum á blóðkalsíumhækkun vegna æxla.

	4. dagur	7. dagur	10. dagur
Zoledronsýra 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledronsýra 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-gildi samanborið við pamidronat.			

Miðgildi tíma þar til eðlilegu blóðkalsíumgildi var náð var 4 dagar. Miðgildi tíma þar til einkennin komu í ljós aftur (endur-aukning á albúmín-leiðréttu kalsíum í sermi $\geq 2,9$ mmól/l) var 30-40 dagar hjá sjúklingum sem gefin var zoledronsýra á móti 17 dögum hjá þeim sem gefið var pamidronat 90 mg (p-gildin: 0,001 fyrir 4 mg og 0,007 fyrir 8 mg af zoledronsýru). Ekki var um að ræða neinn marktækan tölfræðilegan mun milli þessara tveggja skammta af zoledronsýru.

Í klínískum rannsóknum voru 69 sjúklingar, sem höfðu fengið bakslag eða svöruðu ekki upphafsmeðferðinni (zoledronsýra 4 mg, 8 mg eða pamidronat 90 mg), endurmeðhöndlaðir með 8 mg af zoledronsýru. Svörunarhlutfall hjá þessum sjúklingum var um 52%. Þar sem þessir sjúklingar voru aðeins meðhöndlaðir með 8 mg skammti, eru engar upplýsingar tiltækar sem leyfa samanburð við 4 mg skammtinn af zoledronsýru.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun vegna æxla var eðli og alvarleiki aukaverkana innan allra þriggja meðferðarhópanna (zoledronsýra 4 og 8 mg og pamidronat 90 mg) álíka.

Börn

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á meðferð við alvarlegum beinstökkva hjá börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára

Verkun zoledronsýru, til notkunar í bláæð, við meðferð hjá börnum (1 árs til 17 ára) með alvarlegan beinstökkva (gerð I, III og IV) var borin saman við pamidronat, til notkunar í bláæð, í einni alþjóðlegri, fjölsetra, slembaðri, opinni rannsókn hjá 74 og 76 sjúklingum í hvorum meðferðarhópi fyrir sig. Meðferðartíminn í rannsókninni var 12 mánuðir að undangengnu 4-9 vikna skimunartímabili þar sem D-vítamín og kalsíumuppbót til inntöku, voru gefin í að minnsta kosti 2 vikur. Í klínísku meðferðinni fengu sjúklingar á aldrinum 1 árs til < 3 ára 0,025 mg/kg af zoledronsýru (allt að hámarki 0,35 mg í stökum skammti) á 3 mánaða fresti og sjúklingar á aldrinum 3 ára til 17 ára fengu 0,05 mg/kg af zoledronsýru (allt að hámarki 0,83 mg í stökum skammti) á 3 mánaða fresti. Framhaldsrannsókn var gerð til að kanna almennt langtímaöryggi og öryggi m.t.t. áhrifa á nýru af því að nota zoledronsýru einu sinni eða tvisvar á ári, á 12 mánaða framhaldsmeðferðartímanum hjá börnum sem lokið höfðu einu ári á meðferð með annaðhvort zoledronsýru eða pamidronati í kjarnarannsókninni.

Meginendapunktur rannsóknarinnar var hlutfallsleg breyting á steinefnaþéttni beina í lendarhrygg eftir 12 mánaða meðferð miðað við upphafsgildi. Áætluð áhrif meðferðar á steinefnaþéttni beina voru álíka, en rannsóknin var ekki nægilega öflug til að sýna fram á að verkun zoledronsýru væri ekki síðri (non-inferior). Sér í lagi voru engar skýrar sannanir um áhrif á tíðni beinbrota eða á verki. Greint var frá beinbrotum sem aukaverkun á löng bein í fótleggjum hjá um það bil 24% (lærleggur) og 14% (sköflungur) sjúklinga með alvarlegan beinstökkva sem fengu meðferð með zoledronsýru og 12% og 5% sjúklinga með alvarlegan beinstökkva sem fengu meðferð með pamidronati, óháð sjúkdómsgerð og orsakasambengi, en heildartíðni beinbrota var sambærileg milli sjúklinga sem fengu meðferð með zoledronsýru og þeirra sem fengu pamidronat: 43% (32/74) samanborið við 41% (31/76). Flókið er að álykta um hættu á beinbrotum því beinbrot eru algeng hjá sjúklingum með alvarlegan beinstökkva þar sem þau eru hluti af sjúkdómsferlinu.

Gerð aukaverkana sem komu fram hjá þessum hópi voru sambærilegar við þær sem áður höfðu komið fram hjá fullorðnum með langt gengið krabbamein í beinum (sjá kafla 4.8). Aukaverkanirnar eru tilgreindar í töflu 6 og er þeim raðað eftir tíðni. Aukaverkanirnar í töflu 6 eru flokkaðar samkvæmt eftirfarandi:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)
 Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
 Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
 Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
 Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)
 Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 6: Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum með alvarlegan beinstökkva¹

Taugakerfi		
	Algengar	Höfuðverkur
Hjarta		
	Algengar	Hraður hjartsláttur
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti		
	Algengar	Nefkoksbólga
Meltingarferi		
	Mjög algengar	Uppköst, ógleði
	Algengar	Kviðverkir
Stoðkerfi og stoðvefur		
	Algengar	Verkir í útlimum, liðverkir, stoðkerfisverkir.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Mjög algengar	Hiti, þreyta
	Algengar	Bráð bólguvörun, verkir
Rannsóknaniðurstöður		
	Mjög algengar	Blóðkalsíumlækkun
	Algengar	Blóðfosfatlækkun

¹Aukaverkanir sem komu fram af tíðni $< 5\%$ voru metnar læknisfræðilega og sýnt var fram á að þessi tilvik eru í samræmi við vel staðfest öryggi zoledronsýru (sjá kafla 4.8).

Hjá börnum með alvarlegan beinstökkva virðist zoledronsýra tengjast meira áberandi hættu á bráðri bólguvörun, blóðkalsíumlækkun og óútskýrðum hröðum hjartslætti, samanborið við pamidronat, en þessi munur minnkaði eftir endurteknar innrennslisgjafir.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur zoledronsýru hjá öllum undirhópum barna við meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla (tumor induced hypercalcemia) og til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma er finnast í beinum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eitt og endurtekin 5 og 15 mín. innrennsli 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsýru hjá 64 sjúklingum með meinvörp í beinum, gáfu af sér eftirfarandi upplýsingar um lyfjahvörf, sem reyndust vera óháð skammtastærðum.

Eftir að innrennsli zoledronsýru er hafið eykst plasmabéttni zoledronsýru hratt og hámarksbéttni næst við lok innrennslisins. Í kjölfarið fylgir hratt brotthvarf í $< 10\%$ af hámarki eftir 4 klst. og $< 1\%$ af hámarki eftir 24 klst. Síðan kemur langt tímabil með mjög lágru þéttu sem ekki er umfram 0,1% af hámarki fyrir annað innrennsli zoledronsýru á 28. degi.

Brotthvarf zoledronsýru, sem gefin er í bláæð, gerist í þremur köflum: Hratt tvíkafla brotthvarf úr almennri blóðrás með helmingunartíma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 klst. fylgt eftir með löngum brotthvarfskafla með loka helmingunartíma brotthvarfs $t_{1/2\gamma}$ 146 klst. Engin uppsöfnun varð á zoledronsýru í plasma eftir endurteknar skammta á 28 daga fresti. Zoledronsýra umbrottnar ekki og útskilst óbreytt í gegnum nýrun. Á fyrstu 24 klst. finnast $39 \pm 16\%$ af gefnum skammti í þvagi en afgangurinn er einkum bundinn beinvef.

Efnið losnar síðan mjög hægt úr beinvefnum, berst út í almennu blóðrásina og brotthvarf þess verður um nýrun. Heildarúthreinsun úr líkamanum er $5,04 \pm 2,5$ l/klst. Óháð skammtastærð, kyni, aldri, kynþætti og líkamsþyngd. Lenging á innrennslistímanum úr 5 í 15 mín. veldur 30% lækkun á þéttni zoledronsýru við lok innrennslisins, en hefur engin áhrif á flatarmál undir plasmabéttni-tíma ferlinum.

Eins og við á um önnur bisfosfonöt er mikill breytileiki á lyfjahvarfagildum zoledronsýru frá einum sjúklingi til annars.

Ekki liggja fyrir upplýsingar um lyfjahvörf zoledronsýru hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun eða skerta lifrarstarfsemi. *In vitro* hamlar zoledronsýra ekki P450-ensímum manna, hún sýnir engin merki um umbrot og í dýrarannsóknnum fundust minna en 3% af gefnum skammti í saur og bendir það til þess að lifrin hafi engu hlutverki að gegna, sem máli skiptir, í lyfjahvörfum zoledronsýru.

Fylgni var milli nýrnaúthreinsunar zoledronsýru og kreatíníns og var nýrnaúthreinsun zoledronsýru $75 \pm 33\%$ af kreatínínúthreinsun, sem sýndi meðaltal sem nam 84 ± 29 ml/mín. (á bilinu 22 til 143 ml/mín.) hjá þeim 64 krabbameinssjúklingum sem rannsaðir voru. Hópgreining sýndi að fyrir sjúkling með kreatínínúthreinsun sem nam 20 ml/mín. (alvarlega skert nýrnastarfsemi) eða 50 ml/mín. (í meðallagi mikil skerðing) var samsvarandi áætluð úthreinsun zoledronsýru 37% eða 72%, talið í sömu röð, af kreatínínúthreinsun sjúklings með 84 ml/mín. Einungis takmarkaðar lyfjahvarfa-upplýsingar eru fyrir hendi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

Í *in vitro* rannsókn sýndi zoledronsýra litla sækni í blóðfrumur úr mönnum, þar sem meðalþéttnihlutfallið milli blóðs og plasma var 0,59, á þéttibilinu 30 ng/ml til 5000 ng/ml. Próteinbindingin í plasma er lág þar sem óbundni hlutinn er á bilinu 60% við 2 ng/ml til 77% við 2000 ng/ml af zoledronsýru.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum með alvarlegan beinstökkva benda til þess að lyfjahvörf zoledronsýru hjá börnum á aldrinum 3 ára til 17 ára séu sambærileg við lyfjahvörf hjá fullorðnum við sambærilega mg/kg skammta. Aldur, líkamsþyngd, kyn og kreatínínúthreinsun virðast ekki hafa áhrif á almenna útsetningu fyrir zoledronsýru.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðar eiturverkanir

Stærsti einstaki skammtur í bláæð, sem leiddi ekki til dauða, var 10 mg/kg líkamsþyngdar í músum og 0,6 mg/kg í rottum.

Í meðallagi langvarandi og langvarandi eiturverkanir

Rottur, sem gefin var zoledronsýra undir húð, og hundar, sem gefin var zoledronsýra í bláæð, þoldu hana vel í skömmtum allt að 0,02 mg/kg daglega í fjórar vikur. Rottur þoldu einnig vel skammtinn 0,001 mg/kg/dag undir húð og hundar þoldu einnig vel gjöf 0,005 mg/kg einu sinni á 2-3 daga fresti í bláæð í allt að 52 vikur.

Það sem oftast kom fram í rannsóknum við endurtekna skömmun var aukið frauðbein við vaxtarlínur langra beina hjá dýrum í vexti við nær alla skammta en það er niðurstaða sem endurspeglar lyfjafraðilega verkun efnisins gegn beineyðingu.

Langtíma rannsóknir hjá dýrum, með endurteknum skömmum í bláæð, sýndu að öryggisbilið sem tengdist nýrnaáhrifum var þröngt, en uppsafnað NOAEL (no adverse event level) við eins skammta (1,6 mg/kg) og margskammta rannsóknir í allt að einn mánuð (0,06-0,6 mg/kg/dag) bentu ekki til áhrifa á nýru við skammta sem jafngiltu eða voru stærri en stærstu ráðlagðir skammtar sem áætlað var að nota handa sjúklingum. Langtíma endurtekin notkun skammta zoledronsýru, sem lágu umhverfis

hæsta ráðlagðan skammt sem ætlaður var mönnum, olli eituráhrifum í öðrum líffærum þ.á m. meltingarvegi, lifur, milta og lungum og á svæðinu þar sem lyfið var gefið í bláæð.

Eiturverkanir á æxlun

Zoledronsýra hafði í för með sér vansköpun hjá rottum ef þeim voru gefnir skammtar $\geq 0,2$ mg/kg undir húð. Þrátt fyrir að ekki hafi sést nein fósturskemmandi áhrif eða eiturverkanir á fóstur hjá kaninum, komu fram eiturverkanir hjá mæðrunum. Erfitt got sást við rannsóknir hjá rottum sem fengu minnsta skammtinn (0,01 mg/kg líkamsþunga).

Tilhneiging til stökkbreytinga og hætta á krabbameinsmyndun

Zoledronsýra olli ekki stökkbreytingum í rannsóknum sem gerðar voru á stökkbreytandi eiginleikum og rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum leiddu ekki í ljós neinar vísbendingar um krabbameinsvaldandi eiginleika.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Natríumsítrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Til að koma í veg fyrir hugsanlegan ósamrýmanleika á að þynna Zoledronic acid Accord innrennslisþykknir með 0,9% w/v natríumklóríðlausn eða 5% w/v glúkósalausn.

Ekki má blanda þessu lyfi við innrennslislausnir sem innihalda kalsíum eða aðrar tvígildar katjónir t.d. Ringer-laktat lausn, heldur á að gefa það eitt sér sem innrennslislausn í bláæð um sér innrennslisslöngu.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 36 klst. við 2 - 8°C.

Eftir þynningu: Með hliðsjón af örverumengun á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður frá blöndun fram að notkun á ábyrgð notandans og eiga almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar smitsæfðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymsluskilyrði eftir blöndun innrennslislausnar, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

5 ml plasthettuglas úr glærum, cýklóólefín kópólýmer með klóróbútýl gúmmítappa og álloki með smellibúnaði.

Pakkningar með 1, 4 eða 10 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áður en lyfið er gefið, og eftir að búið er að draga upp þá 5 ml af innrennslisþykki úr einu hettuglasi eða það rúmmál af innrennslisþykki sem nota þarf, verður að þynna lyfið enn frekar í 100 ml af kalsíumfrírri innrennslislausn (0,9% w/v natríumklóríðstungulyfslausn eða 5% w/v glúkósalausn).

Nánari upplýsingar um meðhöndlun Zoledronic acid Accord, þar með talið leiðbeiningar um undirbúning minni skammta, eru í kafla 4.2.

Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslisins. Einungis til notkunar einu sinni. Einungis skal nota tæra lausn, sem ekki inniheldur agnir eða er mislituð.

Heilbrigðisstarfsfólki er ráðlagt að farga ekki ónotuðu Zoledronic acid Accord með heimilissorpi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/834/001
EU/1/13/834/002
EU/1/13/834/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16.01.2014
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. nóvember 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pólland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal tryggja að minnisspjald fyrir sjúklinga varðandi beindrep í kjálka verði útbúið.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA**

1. HEITI LYFS

Zoledronic acid Accord 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn.
zoledronsýra.

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: mannítól (E421), natríumsítrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
4 hettuglös
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einungis til notkunar einu sinni.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Notið strax eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spánn

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/834/001-1 hettuglas
EU/1/13/834/002-4 hettuglas
EU/1/13/834/003-10 hettuglas

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zoledronic acid Accord 4 mg/5 ml sæft innrennslisþykkni.
zoledronsýra.
Notist i.v. eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zoledronic acid Accord 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn Zoledronsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en lyfið er gefið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zoledronic acid Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zoledronic acid Accord
3. Hvernig nota á Zoledronic acid Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zoledronic acid Accord
6. Pakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zoledronic acid Accord og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Zoledronic acid Accord er zoledronsýra, sem tilheyrir flokki efna sem nefnist bisfosfonöt. Zoledronsýra verkar með því að festa sig við bein og hægja á eyðingu þeirra. Lyfið er notað:

- **til að koma í veg fyrir fylgikvilla í beinum**, t.d. brot hjá fullorðnum sjúklingum með meinvörp í beinum (útbreiðslu krabbameins frá þeim stað þar sem það kemur fyrst upp til beina).
- **til þess að draga úr magni kalsíums** í blóði hjá fullorðnum sjúklingum, í þeim tilfellum þar sem það er of hátt vegna þess að æxli er til staðar. Æxli geta aukið eðlilega beineyðingu þannig að meira kalsíum losnar úr þeim en ella. Slíkt ástand nefnist blóðkalsíumhækkun vegna æxla (tumour-induced hypercalcaemia (TIH)).

2. Áður en byrjað er að nota Zoledronic acid Accord

Fylgið nákvæmlega öllum fyrirmælum læknis.

Læknirinn lætur framkvæma blóðrannsóknir áður en meðferð með Zoledronic acid Accord hefst og fylgist með svörun þinni við meðferðinni með reglulegu millibili.

Ekki má nota Zoledronic acid Accord:

- ef barn er haft á brjósti.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir zoledronsýru, einhverju öðru bisfosfonati (flokkur efna sem Zoledronic acid Accord tilheyrir) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zoledronic acid Accord er notað:

- ef þú ert með eða hefur verið með **nýrnasjúkdóm**.
- ef þú ert með eða hefur fengið **verk, þrota eða dofa** í kjálka eða þá tilfinningu að kjálkinn sé mjög þungur eða ef tönn hefur losnað. Læknirinn gæti ráðlagt þér að fara í skoðun til tannlæknis áður en meðferðin með Zoledronic acid Accord er hafin.
- ef þú ert í **meðferð hjá tannlækni** eða átt fyrir höndum að gangast undir munnholsaðgerð skal segja tannlækninum frá því að þú sért í meðferð með Zoledronic acid Accord og upplýsa lækninn um meðferðina hjá tannlækninum.

Meðan á meðferð með Zoledronic acid Accord stendur skaltu viðhalda góðri tannheilsu (þar með talið reglulegri tannburstun) og fara reglulega í skoðun til tannlæknis.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn og tannlækinn ef þú finnur fyrir einhverjum vandamálum í tengslum við munninn eða tennurnar, svo sem lausum tönnum, verk eða þrota, sár gróa illa eða það er útferð úr sárum, því þetta geta verið merki um sjúkdóm sem kallast beindrep í kjálka.

Sjúklingar sem eru á krabbameinslyfjameðferð og/eða í geislameðferð, sem eru á meðferð með sterum, sem gangast undir munnholsaðgerð, sem ekki fara reglulega til tannlæknis, sem eru með tannholdssjúkdóma, sem reykja eða sem hafa áður fengið meðferð með bisfosfonati (notað til að meðhöndla eða fyrirbyggja sjúkdóma í beinum) geta verið í aukinni hættu á að fá beindrep í kjálka.

Greint hefur verið frá minnkuðu kalkmagni í blóði (blóðkalsíumlækkun), sem stundum leiddi til vöðvakrampa, húðþurrks eða sviða, hjá sjúklingum á meðferð með Zoledronic acid Accord. Greint hefur verið frá óreglulegum hjartslætti (hjartsláttartruflunum), flogum, krömpum og kippum (kalkstjarfa), sem afleiðingum verulegrar blóðkalsíumlækkunar. Í sumum tilvikum getur blóðkalsíumlækkun verið lífshættuleg. Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn vita strax. Ef þú ert með blóðkalsíumlækkun verður að leiðrétta hana áður en þú færð fyrsta skammtinn af Zoledronic acid Accord. Þú munt fá fullnægjandi viðbótarskammta af kalsíum og D-vítamíni.

Sjúklingar 65 ára og eldri

Nota má Zoledronic acid Accord handa sjúklingum 65 ára og eldri. Ekkert bendir til þess að frekari varúðarráðstafana sé þörf.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Zoledronic acid Accord handa unglíngum og börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zoledronic acid Accord

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að þú látir lækinn vita ef þú notar einnig:

- amínoglýkósíð (lyf sem notuð eru við alvarlegum sýkingum), calcitonin (lyf sem notuð eru við beinþynningu eftir tíðahvörf og blóðkalsíumhækkun), hávirkniþvagræsilyf (lyf sem notuð eru við of háum blóðþrýstingi eða bjúg) eða önnur kalsíumlækkandi lyf, þar sem notkun slíkra lyfja samhliða bisfosfonötum kann að valda of mikilli lækkun á kalsíum í blóðinu.
- talidomid (lyf sem notað er við ákveðinni gerð krabbameins í blóði sem tengist beinum) eða einhver önnur lyf sem geta haft skaðleg áhrif á nýru.
- önnur lyf sem einnig innihalda zoledronsýru og eru notuð við beinþynningu og öðrum sjúkdómum í beinum sem ekki eru krabbamein eða eitthvert annað bisfosfonat vegna þess að samanlögð áhrif þessara lyfja, þegar þau eru notuð ásamt Zoledronic acid Accord, eru ekki þekkt.
- lyf sem hamla nýæðamyndun (notuð við krabbameini), vegna þess að samhliða meðferð með þessum lyfjum og zoledronsýru hefur tengst aukinni hættu á beindrepi í kjálka.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki á að nota Zoledronic acid Accord handa þunguðum konum. Þær konur sem eru þungaðar eða telja sig vera þungaðar ættu að segja læknum frá því.

Ekki má nota Zoledronic acid Accord handa konum sem hafa barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð, ef þú ert þunguð eða hefur barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Greint hefur verið frá einstaka tilvikum um syfju og svefnhöfga í tengslum við notkun Zoledronic acid Accord. Því skal gæta varúðar við akstur, notkun véla eða við önnur störf sem krefjast fullrar athygli.

Zoledronic acid Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Ef lækurinn notar venjulega saltlausn til að þynna Zoledronic Acid Accord verður saltskammturinn sem þú færð stærri.

3. Hvernig nota á Zoledronic acid Accord

- Einungis heilbrigðisstarfsmenn sem eru þjálfaðir í að gefa bisfosfonöt í bláæð mega gefa Zoledronic acid Accord.
- Læknirinn mun ráðleggja þér að drekka nóg af vatni fyrir hverja meðferð til að koma í veg fyrir ofþornun.
- Farið nákvæmlega eftir öllum öðrum fyrirmælum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins.

Hve mikið af Zoledronic acid Accord er gefið

- Venjulegur stakur skammtur er 4 mg af zoledronsýru.
- Læknirinn mun gefa minni skammt þeim sem eru með nýrnasjúkdóm og fer stærð skammtsins eftir því hve alvarlegur nýrnasjúkdómurinn er.

Hve oft verður þér gefið Zoledronic acid Accord

- Ef þú ert á meðferð til að koma í veg fyrir fylgikvilla í beinum vegna meinvarpa í beinum færð þú eitt innrennsli með Zoledronic acid Accord á þriggja til fjögurra vikna fresti.
- Ef þú ert á meðferð til að draga úr magni kalsíums í blóði, færð þú venjulega aðeins eitt innrennsli með Zoledronic acid Accord.

Hvernig er Zoledronic acid Accord gefið

- Zoledronic acid Accord er gefið sem dreypi (innrennsli) í bláæð á að minnsta kosti 15 mínútum og á að gefa eitt sér með innrennisslöngu.

Sjúklingar, sem ekki hafa óeðlilega blóðkalsíumhækkun, fá einnig ávísað viðbótarskömmtum af kalsíum og D-vítamíni til að taka daglega.

Ef notaður er stærri skammtur af Zoledronic acid Accord en mælt er fyrir um

Ef þú hefur fengið stærri skammt en ráðlagt er, á lækurinn að fylgjast vandlega með þér. Það er vegna þess að fram geta komið breytingar á söltum í sermi (t.d. óeðlilegt magn af kalsíum, fosfór og magnesíum) og/eða breytingar á nýrnastarfsemi, þar með talið alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi. Ef magn kalsíums verður of lágt, má vera að það þurfi að gefa þér kalsíumuppbót með innrennisslyfi í æð.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þær algengustu eru að jafnaði vægar og hverfa oftast á stuttum tíma.

Segið lækninum frá eftirfarandi aukaverkunum án tafar:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- Verulega skert nýrnastarfsemi (er yfirleitt greind af lækninum með ákveðnum blóðrannsóknnum).
- Lítið magn kalsíums í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- Verkir í munni, tönnum og/eða kjálka, þroti eða sár í munni eða kjálka gróa ekki, útferð úr sárum, dofi eða þyngslatilfinning í kjálka eða tannlos. Þetta geta verið einkenni beinskemmda í kjálka (beindrep í kjálka). Komi slík einkenni fram meðan á meðferð með Zoledronic acid Accord stendur eða eftir að meðferð er hætt skal strax segja lækni eða tannlækni frá þeim.
- Óreglulegur hjartsláttur (gáttatíf) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá zoledronsýru við beinþynningu eftir tíðahvörf. Ekki er enn vitað hvort zoledronsýra veldur þessum óreglulega hjartslætti en þú skalt segja læknum frá því ef þú færð slík einkenni eftir að þú hefur fengið zoledronsýru.
- Veruleg ofnæmisviðbrögð: mæði, þroti einkum í andliti og hálsi.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

- Sem afleiðing kalsíumlækkunar: óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttartruflanir; afleiðing blóðkalsíumlækkunar).
- Truflun á nýrnastarfsemi sem kallast Fanconis heilkenni (er venjulega greint af læknum með ákveðnum þvagrannsóknum).

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum):

- Sem afleiðing kalsíumlækkunar: flog, dofi og kippir (afleiðing blóðkalsíumlækkunar).
- Hafðu samband við læknum ef þú færð verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Þetta gæti verið merki um beinskemmd í eyranu.
- Örsjaldan hefur beindrep komið fram í öðrum beinum en í kjálkanum, sérstaklega í mjöðm eða í læri. Segðu læknum strax frá því ef þú finnur fyrir einkennum eins og nýtilkomnum eða versnandi verkjum, sársauka eða stífleika meðan á meðferð með zoledronsýru stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt.

Segið læknum frá eftirfarandi aukaverkunum eins fljótt og auðið er:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 notendum):

- Lítið magn af fosfati í blóði.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

- Höfuðverkur og flensulík einkenni, þ.e. hiti, þreyta, lasleiki, syfja, kuldahrollur og beinverkir, liðverkir og/eða vöðvaverkir. Í flestum tilvikum er ekki þörf fyrir neina sérstaka meðferð og einkennin hverfa eftir stuttan tíma (nokkrar klst. eða nokkra daga).
- Einkenni frá meltingarfærum svo sem ógleði og uppköst, sem og lystarleysi.
- Tárubólga.
- Fá rauð blóðkorn (blóðleysi).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

- Ofnæmisviðbrögð.
- Lágur blóðþrýstingur.
- Brjóstverkur.
- Húðviðbrögð (roði og bólga) á innrennslisstað, útbrot, kláði.
- Hár blóðþrýstingur, mæði, sundl, kvíði, svefntruflanir, breytingar á bragðskyni, skjálfti, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, niðurgangur, hægðatregða, kviðverkir, munnpurrkur.
- Lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna.
- Lítið magn magnesíums og kalíums í blóði. Læknirinn fylgist með þessu og gerir nauðsynlegar ráðstafanir.
- Þyngdaraukning.
- Aukin svitamyndun.
- Svefnhöfgi
- Þokusjón, rof í auga, augu viðkvæm fyrir ljósi.
- Skyndilegur kuldi ásamt yfirlíði, máttleysi eða losti.
- Öndunarerfiðleikar ásamt hvæsandi öndun eða hósta.
- Ofsakláði.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

- Hægur hjartsláttur.
- Ringlun.
- Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta óvenjuleg brot á lærlegg komið fyrir, sérstaklega hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir verkjum, máttleysi eða óþægindum í læri, mjöðm eða nára því það geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt brot á lærleggnum.
- Millivefslungnasjúkdómur (bólga í vef sem umlykur lungnablöðrurnar).
- Flensulík einkenni, þar með talið liðbólga og þroti í liðum.
- Sársaukafullur roði og/eða þroti í augum.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum):

- Yfirlíð vegna lágs blóðþrýstings.
- Verulegir verkir í beinum, liðum og/eða vöðvum, sem í sumum tilvikum skerða starfsgetu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zoledronic acid Accord

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur veit hvernig á að geyma Zoledronic acid Accord rétt (sjá kafla 6).

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zoledronic acid Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er zoledronsýra. Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru: mannitól, natríumsítrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Zoledronic acid Accord og pakkningastærðir

Zoledronic acid Accord er fáanlegt sem innrennslisþykkni, lausn, í hettuglasi. Hvert hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru.

Í hverri pakkningu er hettuglasið með innrennslisþykkninu. Zoledronic acid Accord er fáanlegt í pakkningum með 1, 4 eða 10 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spánn

Framleiðandi

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Pólland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Hvernig á að blanda og gefa Zoledronic acid Accord

- Þegar búin er til innrennslislausn sem inniheldur 4 mg af zoledronsýru á að þynna Zoledronic acid Accord innrennslisþykknið (5 ml) enn frekar í 100 ml af kalsíumfrírri innrennslislausn eða annarri innrennslislausn sem ekki inniheldur tvígildar katjónir. Ef nota á minni skammt Zoledronic acid Accord skal fyrst draga upp viðeigandi rúmmál eins og fram kemur hér á eftir og þynna síðan enn frekar í 100 ml af innrennslislausn. Til að forðast hugsanlegan ósamrýmanleika, verður innrennslislausnin sem notuð er til þynningar annaðhvort að vera 0,9% w/v natríumklóríðlausn eða 5% w/v glúkósalausn.

Blandið ekki Zoledronic acid Accord innrennslisþykkni við lausnir sem innihalda kalsíum eða aðrar tvígildar katjónir, til dæmis Ringer-laktat lausn.

Leiðbeiningar um blöndun minni skammta af Zoledronic acid Accord.

Dragið upp viðeigandi rúmmál af innrennslisþykkni, lausn, sem hér segir:

- 4,4 ml fyrir 3,5 mg skammt.
 - 4,1 ml fyrir 3,3 mg skammt.
 - 3,8 ml fyrir 3,0 mg skammt.
- Einungis til notkunar einu sinni. Farga skal allri ónotaðri lausn. Einungis skal nota tæra lausn sem ekki inniheldur agnir eða er mislituð. Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslisins.
 - Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 36 klst. við 2°C-8°C. Með hliðsjón af örverumengun á að nota þynnt innrennslislyf, lausn strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og eiga almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C- 8°C. Kælda lausnin á að ná stofuhita fyrir notkun.
 - Lausnin sem inniheldur zoledronsýru er gefin sem eitt innrennsli í bláæð á 15 mínútum í sér innrennslissöngu. Meta verður vökvaástand sjúklings fyrir og eftir gjöf Zoledronic acid Accord, til að tryggja að sjúklingurinn sé í góðu vökvafjafnvægi.
 - Rannsóknir á ýmsum tegundum af innrennslissöngum úr pólývínýlklóríði, pólýetýleni og pólýprópýleni leiddu ekki í ljós neinn ósamrýmanleika við Zoledronic acid Accord.
 - Engin gögn eru fyrir hendi um samrýmanleika milli Zoledronic acid Accord og annarra efna, sem gefin eru í bláæð og því ætti ekki að blanda Zoledronic acid Accord öðrum lyfjum/efnum og ætti ávallt að gefa það í gegnum aðskilda innrennslissöngu.

Hvernig geyma á Zoledronic acid Accord

- Geymið Zoledronic acid Accord þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Zoledronic acid Accord eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður óopnaðs hettuglass.
- Þynntu Zoledronic acid Accord innrennslislausnina skal nota án tafar til að koma í veg fyrir örverumengun.