

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 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).

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

Zoledronsyre må kun udskrives og administreres til patienter af sundhedspersonale med erfaring i administration af intravenøse bisfosfonater. Patienter i behandling med zoledronsyre 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 daglig.

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 hyperkalcæmi (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 forsøg 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 multipelt myelom eller knoglemetastatisk skade fra solide tumorer bør serum-kreatinin og kreatinin clearance (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 forsøg 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 zoledronsyre (se også pkt. 4.4):

Baseline kreatin clearance (ml/min)	Anbefalet dosis 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 kreatinin clearance på 75 ml/min.

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

- Øgning på 0,5 mg/dl eller 44 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 baseliniværdien (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 år til 17 år er ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Zoledronsyre Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, rekonstitueres yderligere i 100 ml (se pkt. 6.6), og 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 Hospira

Udtag en passende volumen af koncentratet efter følgende:

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

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Den udtagne mængde af koncentratet skal fortyndes yderligere i 100 ml sterilt 0,9% w/v natriumchloridopløsning til injektion (se pkt. 4.4) eller 5% w/v glukoseopløsning. Dosis skal indgives som en enkelt intravenøs infusion over minimum 15 minutter.

Zoledronsyre Hospira må ikke blandes med calcium eller anden divalent kationholdig infusionsopløsning såsom Ringer’s laktatopløsning, og bør indgives som en enkelt intravenøs opløsning i en separat infusionsslange.

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, andre bisfosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet 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, de er velhydrerede.

Overhydrering bør undgås hos patienter med risiko for hjertesvigt.

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

Andre lægemidler, der indeholder zoledronsyre som aktiv substans er tilgængelige til osteoporose indikationer og til behandling af Pagets sygdom i knoglerne. Patienter, der bliver behandlet med Zoledronsyre Hospira, bør ikke behandles samtidig med sådanne lægemidler eller andre bisfosfonater, da den kombinerede virkning 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 cyklus af zoledronsyre og andre bisfosfonater så vel som brug af andre nefrotoksiske lægemidler. Selvom risikoen reduceres ved administration af en dosis på 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 enkelt dosis af 4 mg zoledronsyre. Der er hos nogle 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 tilbageholdes. 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 ≥ 400 $\mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5$ mg/dl hos patienter med TIH, og ≥ 265 $\mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0$ mg/dl hos patienter med henholdsvis cancer og knoglemetastaser) i forhold til deres baseline værdi og kun begrænsede farmakokinetiske data hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ved basislinjen (serumkreatinin clearanc < 30 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, undtaget 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 bør overvejes ved evaluering af en patients risiko for at udvikle ONJ:

- Styrken af bisfosfonat (højere risiko for højpotente forbindelser), administrationsvej (højere risiko for parenteral administration) og kumulative doser af bisfosfonater.
- Cancer, følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion), rygning.
- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogenesehæmmere (se pkt. 4.5), strålebehandling i nakke og hoved, kortikosteroider

- Tidligere tandsygdomme, dårlig mundhygiejne, paradentose, invasive tandbehandlinger (fx tandudtrækninger) og dårligt tilpassede tandproteser.

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandeftersyn og straks rapportere eventuelle orale symptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse eller vedvarende sår eller sekretion under behandling med zoledronsyre.

Under behandling bør invasiv tandbehandling udføres med forsigtighed og undgås tæt på administration af zoledronsyre. For patienter, som udvikler osteonekrose af kæberne under behandling med bisfosfonater, kan tandoperationer forværre disse forhold. For patienter med behov for tandoperationer er der ikke nogen tilgængelige data, der viser, om stop af behandlingen med bisfosfonater reducerer risikoen for osteonekrose af kæben. Planen for patienter, der udvikler osteonekrose, bør laves i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller oral kirurg med ekspertise i osteonekrose. Midlertidig afbrydelse af zoledronsyrebehandling bør overvejes, indtil tilstanden er afhjulpet og bidragende risikofaktorer er mindsket så vidt muligt.

Osteonekrose af andre anatomiske steder

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

Derudover har der været sporadiske rapporter om osteonekrose af andre steder, inklusive hoften og femur. Disse tilfælde blev overvejende rapporteret hos voksne cancerpatienter, som blev behandlet med Zoledronsyre Hospira.

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 subtrokantære og diafyseale femurfrakturer ved bisfosfonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblique 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. Hjertearytmi 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.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

Dette lægemiddel kan fortyndes med natriumholdige opløsninger (se pkt. 4.2), og der bør tages højde for dette, hvad angår den totale mængde natrium, som patienten får fra alle kilder.

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 Hospira indgives sammen med anti-angiogene lægemidler, da der er set en øget hyppighed af osteonekrose af kæberne hos patienter i samtidig behandling med disse lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af zoledronsyre til gravide kvinder. Dyreforsøg 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 kontraindikeret hos kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Zoledronsyres potentielle uønskede virkninger på fertiliteten blev vurderet i rotter hos forældre og F1 generationen. Dette resulterede i unormalt store farmakologiske 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 somnolens 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 med liste over bivirkninger

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

Tabel 1

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

<i>Blod og lymfesystem</i>		
	Almindelig:	Anæmi
	Ikke almindelig:	Trombocytopeni, leukopeni
	Sjældent:	Pancytopeni
<i>Immunsystemet</i>		
	Ikke almindelig:	Overfølsomhedsreaktioner
	Sjældent:	Angioneurotisk ødem
<i>Psykiske forstyrrelser</i>		
	Ikke almindelig:	Angst, søvnforstyrrelser
	Sjældent:	Konfusion
<i>Nervesystemet</i>		

	Almindelig:	Hovedpine
	Ikke almindelig:	Svimmelhed, paræstesier, dysgeusi, hypæstesi, hyperæstesi, tremor, somnolens
	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:	Muskelspasm, osteonekrose af kæberne
	Meget sjælden:	Osteonekrose af øregangen (klasse-bivirkning 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
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:	Øget serum kreatinin 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 zoldronsyre-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 så vel 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 inklusiv osteomyelitis. Størstedelen af rapporterne referer til cancerpatienter, som har fået trukket en tand ud eller har fået foretaget andre tandoperationer.

Atrieflimren

I et 3-års, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie, som evaluerede 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 utilsigtet 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 ved de godkendte indikationer. Baseret på evalueringen af både kliniske studier og tilfælde post-marketing er der tilstrækkelig evidens til at understøtte en sammenhæng mellem zoledronsyre-behandling og de rapporterede tilfælde af hypokalcæmi og den sekundære udvikling af hjertearytmi. Desuden er der en påviselig association mellem hypokalcæmi og de sekundære neurologiske bivirkninger, der er rapporteret i disse tilfælde, herunder kramper, hypæstesi og tetani (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersonaler anmodes om at indberette alle formodede 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 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 indikeret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

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

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

- *In vivo*: Hæmning af osteoklastisk knogleresorption, hvilket ændrer knoglemarvens mikromiljø og mindsker bidraget til tumorcellevæksten, den anti-angiogenetiske aktivitet og anti-smerte aktiviteten.

- *In vitro*: Hæmning af osteoblastdannelse, direkte cytostatisk og pro-apoptotisk aktivitet på tumorceller, synergistisk cytostatisk effekt med andre anti-cancermedler, anti-adhæsion-/invasionsaktivitet.

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

Det første randomiserede, dobbeltblinde placebo-kontrollerede studie sammenlignede zoledronsyre 4 mg med placebo med henblik på forebyggelse af skeletrelaterede hændelser (SRE'er) hos patienter med prostatacancer. Zoledronsyre 4 mg reducerede signifikant andelen af patienter, der oplevede mindst én skeletrelateret hændelse (SRE), forsinkede den gennemsnitlige tid til første SRE med > 5 måneder og reducerede den årlige incidens af hændelser per patient - skeletal morbiditet. Analyser af gentagne hændelser viste risikoreduktion på 36% i udviklingen af skeletrelaterede hændelser i zoledronsyre 4 mg-gruppen sammenlignet med placebo. Patienter, der fik zoledronsyre 4 mg, indberettede mindre stigning i smerter end patienter, der fik placebo, og forskellen nåede signifikansniveauet ved måned 3, 9, 21 og 24. Færre zoledronsyre 4 mg-patienter oplevede patologiske frakturer. 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, dobbeltblindt 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	Zoledronsyre 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsyre 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andel af patienter med SRE'er (%)	48	52	37	39	19	24
p-værdi	0,198		0,653		0,037	
Mediantid til SRE (dage)	376	356	NR	714	NR	NR
p-værdi	0,151		0,672		0,026	
Skeletal morbiditets rate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-værdi	0,084		0,614		0,015	
Reduktion i risiko for gentagne hændelser** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-værdi	0,030		NA		NA	

* Inkluderer vertebrale og non-vertebrale frakturer

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

NR Ikke nået (Not Reached)

NA Ikke relevant (Not Applicable)

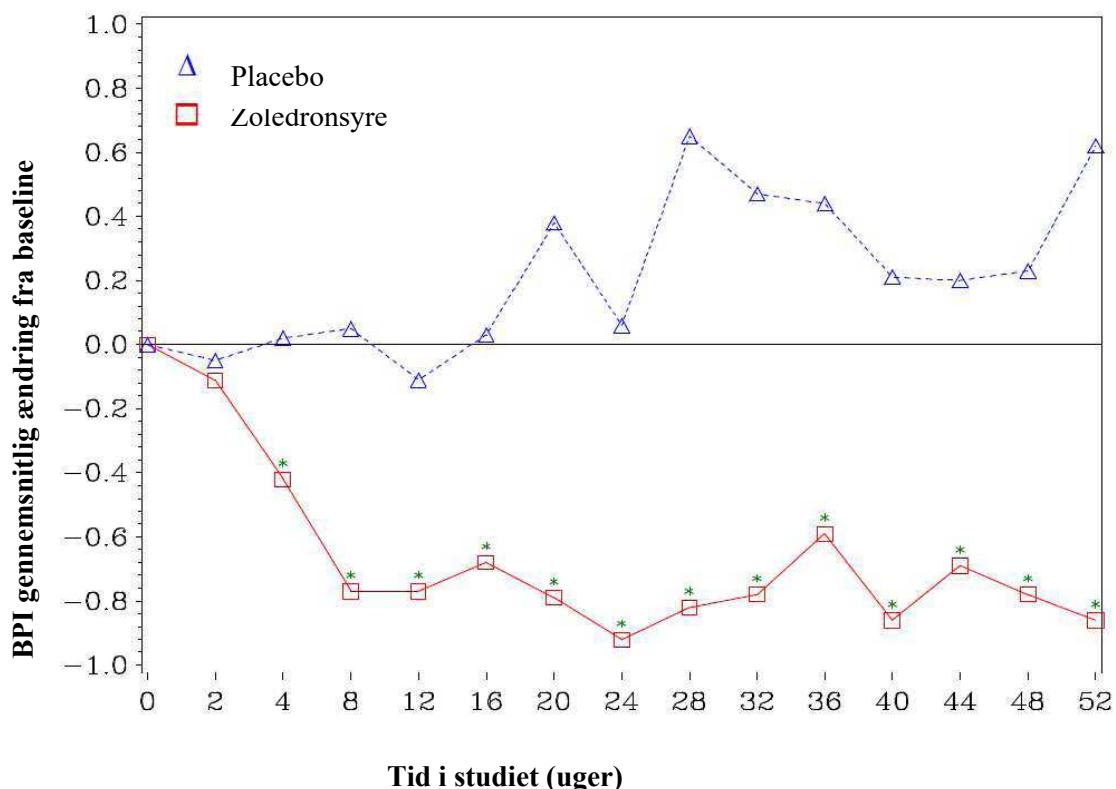
Zoledronsyre 4 mg blev også undersøgt i et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie i 228 patienter med dokumenterede knoglemetastaser fra brystkræft, for at evaluere effekten af 4 mg zoledronsyre på skeletrelaterede hændelser (SRE) forekomsts-ratio beregnet som det totale antal af SRE hændelser (eksklusiv 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 (eksklusiv 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 samfundsbaseeret 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 tumorindiceret hyperkalcaemi (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 korrigeret serumcalcium på 4. dag for 8 mg zoledronsyre og på 7. dag for 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater blev observeret:

Table 5: Andel af patienter med fuldt respons pr. dag i de kombinerede TIH-studier			
	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zoledronsyre 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledronsyre 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

*p-værdier sammenlignet med pamidronat.

Mediantid til normo kalcaemi 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 hyperkalcaemi (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

Virningen 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 langtidsikkerhed af zoledronsyre administreret en eller to gange årligt over en forlænget behandlingsperiode af 12 måneders varighed hos børn, der havde fuldt et års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudiet.

Undersøgelsens primære endepunkt var den procentuelle ændring i knoglemineraltætheden (BMD) i lænderygsøjlen efter 12 måneders behandling. De estimerede 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		
<i>Nervesystemet</i>		
	Almindelig:	Hovedpine
<i>Hjerte</i>		
	Almindelig:	Takykardi
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		
	Almindelig:	Nasopharyngitis
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		
	Meget almindelig:	Opkastning, kvalme
	Almindelig:	Abdominalsmerter
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		
	Almindelig:	Smerte i ekstremiteter, artralgi, muskuloskeletal smerte
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		
	Meget almindelig:	Feber, træthed
	Almindelig:	Akut fase reaktion, smerte
<i>Undersøgelser</i>		
	Meget almindelig:	Hypokalcæmi
	Almindelig:	Hypofosfatæmi

¹Bivirkninger 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 fremlæggelse af resultaterne af studier med referencelægemidlet indeholdende zoledronsyre hos 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 information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Intravenøst indgivet zoledronsyre elimineres i en trifasisk proces: hurtig bifasisk elimination fra det systemiske kredsløb med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer efterfulgt af en lang elimineringsfase med en terminal eliminationshalveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Der sås ingen akkumulering af zoledronsyre i plasma efter gentagne doser administreret hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og udskilles i uændret form gennem nyrerne. I løbet af de første 24 timer findes $39 \pm 16\%$ af den indgivne dosis i urinen, hvorimod den resterende mængde primært er bundet til knoglevævet. 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 zoledronsyre koncentrationen 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 kreatinin clearance, idet den renale clearance er ansvarlig for $75 \pm 33\%$ af kreatinin clearance, 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 kreatinin clearance 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 kreatinin clearance på 84 ml/min. Der er kun begrænsede farmakokinetiske data vedrørende patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin clearance <30 ml/min).

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

Særlige populationer

Pædiatriske patienter

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akut toksicitet

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

Subkronisk og kronisk toksicitet

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

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

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

Reproduktionstoksicitet

Zoledronsyre var teratogen hos rotter i subkutane doser på $\geq 0,2$ mg/kg. Selv om der ikke blev observeret teratogenicitet eller føtal toksicitet hos kaniner, blev der observeret maternal toksicitet. Dystoci blev observeret ved den laveste dosis (0,01 mg/kg kropsvægt) testet i rotter.

Mutagenicitet og cancerogent potentiale

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Mannitol

Natriumcitrat

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

For at forhindre eventuelle uforligeligheder skal Zoledronsyre Hospira fortyndes med 0,9 % w/v natriumklorid opløsning til injektion eller 5% w/v glukoseopløsning.

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

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter opløsning: Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Den afkølede opløsning skal derefter tilpasses stuetemperatur før administration.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

6 ml, type I, klart hætteglas eller 5 ml plastik hætteglas, med en fluorpolymer-belagt halobutyl prop og med aluminiumsførsegling og flip-off låg.

Pakningsstørrelse

Zoledronsyre Hospira leveres i pakninger med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

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

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

Der må kun anvendes en klar opløsning fri for partikler og misfarvning. Sundhedspersonalet rådes til ikke at smide ubrugt Zoledronsyre Hospira i kloakken.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/800/001

EU/1/12/800/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2012

Dato for seneste fornyelse: 24. august 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

En ml opløsning indeholder 0,04 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml indeholder 360 mg natrium pr. dosis.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

Zoledronsyre må kun udskrives og administreres til patienter af sundhedspersonale med erfaring i administration af intravenøse bisfosfonater. Patienter i behandling med zoledronsyre 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 daglig.

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 hyperkalcæmi (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 Hospira til TIH-patienter, som også har svær nyreinsufficiens, bør kun overvejes efter vurdering af risici og fordele ved behandlingen. I kliniske forsøg blev patienter med serum-kreatinin >400 $\mu\text{mol/l}$ eller $>4,5$ mg/dl ekskluderet. Det er ikke nødvendigt at dosisjustere patienter med TIH og serum-kreatinin <400 $\mu\text{mol/l}$ 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 multipelt myelom eller knoglemetastatisk skade fra solide tumorer bør serum-kreatinin og kreatinin clearance (CLcr) bestemmes. CLcr beregnes ud fra serum ved brug af Cockcroft-Gault formlen. 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 forsøg med zoledronsyre blev patienter med serum-kreatinin >265 $\mu\text{mol/l}$ eller $>3,0$ mg/dl ekskluderet.

For patienter med normal nyrefunktion (defineret som CLcr >60 ml/min), kan zoledronsyre 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning indgives direkte uden nogen yderligere forberedelse. 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 nedsatte doser af Zoledronsyre Hospira (se også pkt. 4.4).

Baseline kreatinin clearance (ml/min)	Zoledronsyre Hospira anbefalet dosis*
> 60	4,0 mg zoledronsyre
50–60	3,5 mg* zoledronsyre
40–49	3,3 mg* zoledronsyre
30–39	3,0 mg* zoledronsyre

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

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

- Øgning på 0,5 mg/dl eller 44 $\mu\text{mol/l}$ hos patienter med normal serum-kreatinin ved baseline ($<1,4$ mg/dl eller <124 $\mu\text{mol/l}$);
- Øgning på 1,0 mg/dl eller 88 $\mu\text{mol/l}$ hos patienter med abnorm kreatinin ved baseline ($>1,4$ mg/dl eller >124 $\mu\text{mol/l}$).

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 Hospira bør genoptages med den samme dosis som blev givet før afbrydelse af behandlingen.

Pædiatrisk population

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

Administration

Intravenøs anvendelse.

Zoledronsyre Hospira infusionsvæske, opløsning skal indgives som en enkelt intravenøs infusion over minimum 15 minutter. Hos patienter med normal nyrefunktion, defineret som CLcr >60 ml/min, må zoledronsyre 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning ikke blive yderligere fortyndet.

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, anbefales nedsatte doser af Zoledronsyre Hospira (se afsnittet ”Dosering” ovenfor samt pkt. 4.4).

Se tabel 1 nedenfor, for tilberedning af nedsatte doser til patienter med en baseline på CLcr ≤ 60 ml/min. Udtag mængden af Zoledronsyre Hospira, som angivet på posen, før administration.

Tabel 1: Tilberedning af nedsatte doser af Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml, infusionsvæske, opløsning

Baseline kreatinin clearance (ml/min)	Udtag følgende mængde af Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning (ml)	Tilpasset dosis (mg zoledronsyre)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Zoledronsyre Hospira infusionsvæske, opløsning må ikke blandes med andre infusionsvæsker og bør indgives som en enkelt intravenøs opløsning i en separat infusionslange.

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, andre bisfosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet 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, de er velhydrerede.

Overhydrering bør undgås hos patienter med risiko for hjertesvigt.

Standard hyperkalcæmi-relaterede metaboliske parametre som serumniveauer af calcium, fosfat og magnesium, bør monitoreres grundigt efter påbegyndt behandling med zoledronsyre. Hvis hypokalcæmi, hypofosfatæmi eller hypomagnesiæmi forekommer, kan supplement behandling være

nødvendigt i kort tid. Ubehandlede hyperkalcæmiske patienter har generelt nogen grad af nedsat nyrefunktion, hvorfor omhyggelig monitorering af nyrefunktionen bør overvejes.

Andre lægemidler, der indeholder zoledronsyre, som aktiv substans, er tilgængelige til osteoporose indikationer og til behandling af Pagets sygdom i knoglerne.

Patienter, der bliver behandlet med Zoledronsyre Hospira, bør ikke behandles samtidig med zoledronsyre eller andre bisfosfonater, da den kombinerede virkning er ukendt.

Nyreinsufficiens

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

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 cyklus af zoledronsyre og andre bisfosfonater så vel som brug af andre nefrotoksiske lægemidler. Selvom risikoen reduceres ved administration af en dosis på 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 enkelt-dosis af 4 mg zoledronsyre. Der er hos nogle 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 tilbageholdes. 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 ≥ 400 $\mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5$ mg/dl hos patienter med TIH, og ≥ 265 $\mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0$ mg/dl hos patienter med henholdsvis cancer og knoglemetastaser) i forhold til deres baseline værdi og kun begrænsede farmakokinetiske data hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ved basislinjen (serumkreatinin clearance < 30 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, undtaget i akutte medicinsk tilfælde. Et tandeftersyn med passende forebyggende tandbehandling og en individuel benefit/risk-vurdering anbefales inden behandling med bisfosfonater hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør overvejes ved evaluering af en patients risiko for at udvikle ONJ (osteonekrose af kæberne):

- Styrken af bisfosfonat (højere risiko for højpotente forbindelser), administrationsvej (højere risiko for parenteral administration) og kumulative doser af bisfosfonater.
- Cancer, følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion), rygning.
- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogenesehæmmere (se pkt. 4.5), strålebehandling i nakke og hoved, kortikosteroider.
- Tidligere tandsygdomme, dårlig mundhygiejne, paradentose, invasive tandbehandlinger (fx tandudtrækninger) og dårligt tilpassede tandproteser.

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandeftersyn og straks rapportere eventuelle orale symptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse eller vedvarende sår eller sekretion under behandling med zoledronsyre.

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 afhjulpel og bidragende risikofaktorer er mindsket så vidt muligt.

Osteonekrose af andre anatomiske steder

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

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

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 oblique 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. Hjertearytmi 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.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 360 mg natrium per dosis, svarende til 18 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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. Dyreforsøg 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 kontraindikeret hos

kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Zoledronsyres potentielle uønskede virkninger på fertiliteten blev vurderet i rotter hos forældre og F1 generationen. Dette resulterede i unormalt store farmakologiske effekter, der menes at være relateret til stoffets hæmning af knogle-calcium-metabolismen, resulterende i periparturient hypokalcaemi, 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 somnolens 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, hypokalcaemi, atrieflimren, anafylaksi, interstitiel lungesygdom. Frekvenserne for hver af de identificerede risici er vist i tabel 2.

Tabel med liste over bivirkninger

De følgende bivirkninger, opført i tabel 2, er samlet fra kliniske forsøg og post-marketing rapporter efter fortrinsvis kronisk behandling med 4 mg zoledronsyre:

Tabel 2

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).

<i>Blod og lymfesystem</i>		
	Almindelig:	Anæmi
	Ikke almindelig:	Trombocytopeni, leukopeni
	Sjældent:	Pancytopeni
<i>Immunsystemet</i>		
	Ikke almindelig:	Overfølsomhedsreaktioner
	Sjældent:	Angioneurotisk ødem

<i>Psykiske forstyrrelser</i>		
	Ikke almindelig:	Angst, søvnforstyrrelser
	Sjælden:	Konfusion
<i>Nervesystemet</i>		
	Almindelig:	Hovedpine
	Ikke almindelig:	Svimmelhed, paræstesier, dysgeusi, hypæstesi, hyperæstesi, tremor, somnolens
	Meget sjælden:	Kramper, hypæstesi og tetani (sekundært til hypokalcaemi)
<i>Øjne</i>		
	Almindelig:	Konjunktivitis
	Ikke almindelig:	Sløret syn, sklerit og orbital inflammation
	Sjælden	Uveitis
	Meget sjælden:	Episcleritis
<i>Hjerte</i>		
	Ikke almindelig:	Hypertension, hypotension, atrieflimren, hypotension førende til synkope eller kredsløbssvigt
	Sjælden:	Bradykardi, hjertearytmi (sekundært til hypokalcaemi)
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		
	Ikke almindelig:	Dyspnø, hoste, bronkokonstriktion
	Sjælden:	Interstitiel lungesygdom
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		
	Almindelig:	Kvalme, opkastning, nedsat appetit
	Ikke almindelig:	Diarré, obstipation, abdominalsmerter, dyspepsi, stomatitis, mundtørhed
<i>Hud og subkutane væv</i>		
	Ikke almindelig:	Pruritus, udslæt (inklusive erythematøst og makuløst udslæt), øget svedtendens
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		
	Almindelig:	Knoglesmerter, myalgi, ledsmerter, generel smerte
	Ikke almindelig:	Muskelspasmer, osteonekrose af kæberne
	Meget sjælden:	Osteonekrose af øregangen (klasse-bivirkning for bisfosfonater) og andre anatomiske steder, inklusive femur og hofte
<i>Nyrer og urinveje</i>		
	Almindelig:	Nedsat nyrefunktion

	Ikke almindelig:	Akut nyresvigt, hæmaturi, proteinuri
	Sjælden:	Erhvervet Fanconis syndrom
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		
	Almindelig:	Feber, influenzalignende syndrom (inkluderende træthed, kulderystelser, utilpashed og hedeture)
	Ikke almindelig:	Asteni, perifere ødemer, reaktioner ved injektionsstedet (inklusive smerter, irritation, hævelse, induration), brystmerter, vægtøgning, anafylaktisk reaktion/shock, urticaria
	Sjælden:	Arthritis og hævede led som symptomer på en akut fasereaktion
<i>Undersøgelser</i>		
	Meget almindelig:	Hypofosfatæmi
	Almindelig:	Øget serum kreatinin 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 zoldronsyre-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 så vel 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 enkelt-dosis 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 referer til cancerpatienter, som har fået trukket en tand ud eller har fået foretaget andre tandoperationer.

Atrieflimren

I et 3-års, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie, som evaluerede 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 utilsigtet 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 ved de godkendte indikationer. Baseret på evalueringen af både kliniske studier og tilfælde post-marketing er der tilstrækkelig evidens til at understøtte en sammenhæng mellem zoledronsyre-behandling og de rapporterede tilfælde af hypokalcæmi og den sekundære udvikling af hjertearytmi. Desuden er der en påviselig association mellem hypokalcæmi og de sekundære neurologiske bivirkninger, der er rapporteret i disse tilfælde, herunder krampes, hypæstesi og tetani (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersonaler anmodes om at indberette alle formodede 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 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 indikeret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

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

Ud over at være en potent hæmmer af knogleresorption, har zoledronsyre også adskillige anti-tumor egenskaber der kan bidrage til den samlede effekt i behandling af metastaserende knoglesygdom.

Følgende egenskaber er vist i non-kliniske undersøgelser:

- *In vivo*: Hæmning af osteoklastisk knogleresorption, hvilket ændrer knoglemarvens mikromiljø og mindsker bidraget til tumorcellevæksten, den anti-angiogenetiske aktivitet og anti-smerte aktiviteten.

- *In vitro*: Hæmning af osteoblastdannelse, direkte cytostatisk og pro-apoptotisk aktivitet på tumorceller, synergistisk cytostatisk effekt med andre anti-cancermedler, anti-adhæsion-/invasionsaktivitet.

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

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

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 4.

Tabel 3: 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 4: 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, dobbeltblindt 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 5.

Tabel 5: Effektræsultater (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	Zoledronsyre 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsyre 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andel af patienter med SRE'er (%)	48	52	37	39	19	24
p-værdi	0,198		0,653		0,037	
Mediantid til SRE (dage)	376	356	NR	714	NR	NR
p-værdi	0,151		0,672		0,026	
Skeletal morbiditets rate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-værdi	0,084		0,614		0,015	
Reduktion i risiko for gentagne hændelser** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-værdi	0,030		NA		NA	

* Inkluderer vertebrale og non-vertebrale frakturer

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

NR Ikke nået (Not Reached)

NA Ikke relevant (Not Applicable)

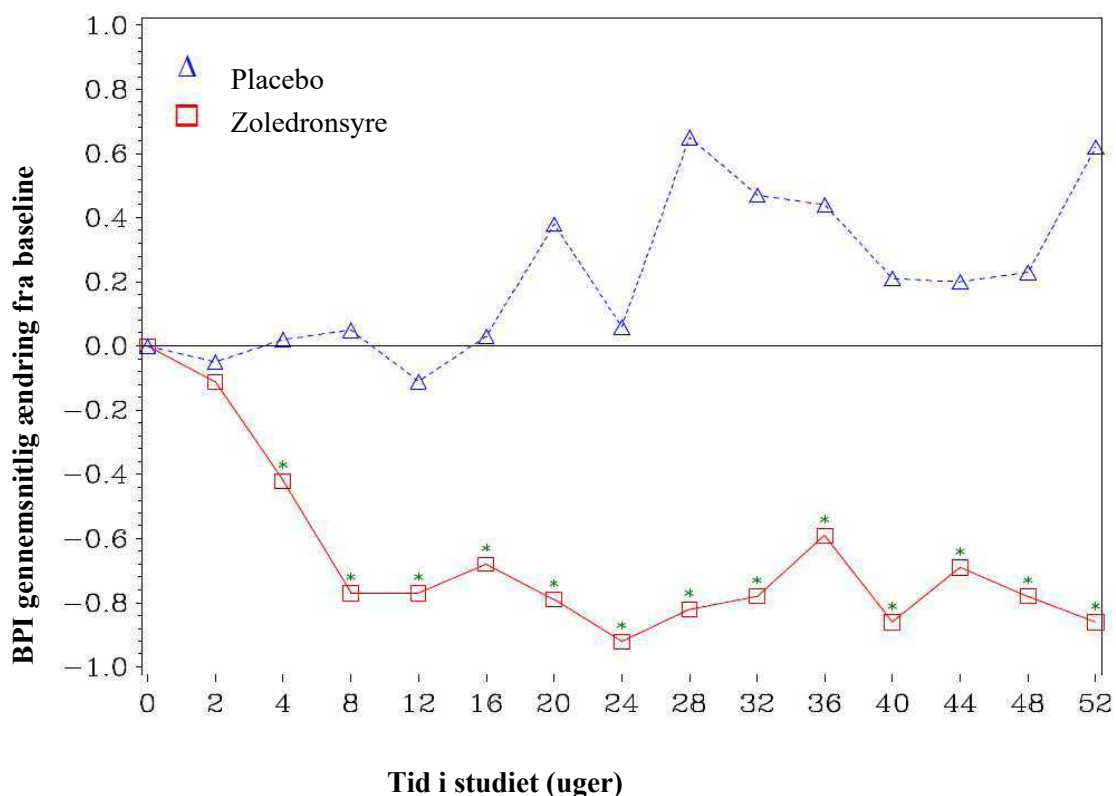
Zoledronsyre 4 mg blev også undersøgt i et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie i 228 patienter med dokumenterede knoglemetastaser fra brystkræft, for at evaluere effekten af 4 mg zoledronsyre på skeletrelaterede hændelser (SRE) forekomsts-ratio beregnet som det totale antal af SRE hændelser (eksklusiv 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 (eksklusiv 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 samfundsbaseeret 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 tumorindiceret 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 korrigeret serumcalcium på 4. dag for 8 mg zoledronsyre og på 7. dag for 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater blev observeret:

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

*p-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 fuldt endt et års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudiet.

Undersøgelsens primære endepunkt var den procentuelle ændring i knoglemineraltæthed (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 7. 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 7: Bivirkninger observeret hos pædiatriske patienter med svær osteogenesis imperfecta¹		
<i>Nervesystemet</i>		
	Almindelig:	Hovedpine
<i>Hjerte</i>		
	Almindelig:	Takykardi
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		
	Almindelig:	Nasopharyngitis
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		
	Meget almindelig:	Opkastning, kvalme
	Almindelig:	Abdominalsmerte
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>		
	Almindelig:	Smerte i ekstremiteter, artralgi, muskuloskeletal smerte
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		
	Meget almindelig:	Feber, træthed
	Almindelig:	Akut fase reaktion, smerte
<i>Undersøgelser</i>		
	Meget almindelig:	Hypokalcæmi
	Almindelig:	Hypofosfatæmi

¹Bivirkninger 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 fremlæggelse af resultaterne af studier med referencelægemidlet indeholdende zoledronsyre hos 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 information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

Intravenøst indgivet zoledronsyre elimineres i en trifasisk proces: hurtig bifasisk elimination fra det systemiske kredsløb med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer efterfulgt af en lang elimineringsfase med en terminal eliminationshalveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Der sås ingen akkumulering af zoledronsyre i plasma efter gentagne doser administreret hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og udskilles i uændret form gennem nyrene. 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 knoglevævet. Fra knoglevævet afgives den meget langsomt tilbage til det systemiske kredsløb og elimineres gennem nyrene. Total legemsclearance er $5,04 \pm 2,5$ l/h uafhængigt af dosis og uanset køn, alder, race og legemsvægt. Forøgelse af infusionstiden fra 5 til 15 minutter forårsagede en 30% nedgang i zoledronsyre koncentrationen ved afslutningen af infusionen, men havde ingen 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-enzymen *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 kreatinin clearance, idet den renale clearance er ansvarlig for $75 \pm 33\%$ af kreatinin clearance, 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 kreatinin clearance 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 kreatinin clearance på 84 ml/min. Der er kun begrænsede farmakokinetiske data vedrørende patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinin clearance <30 ml/min).

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

Særlige populationer

Pædiatriske patienter

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akut toksicitet

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

Subkronisk og kronisk toksicitet

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

Det mest almindelige resultat ved studier med gentaget indgift var øget primær spongiosa i røknoglernes metafysen 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. Selv om der ikke blev observeret teratogenicitet eller føtal toksicitet hos kaniner, blev der observeret maternal toksicitet. Dystoci blev observeret ved den laveste dosis (0,01 mg/kg kropsvægt) testet i rotter.

Mutagenicitet og cancerogent potentiale

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol

Natriumcitrat

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke komme i kontakt med nogle opløsninger indeholdende calcium, og det må ikke blandes med eller gives intravenøst med noget andet lægemiddel i samme infusionslange.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet pose: 2 år.

Efter første åbning: Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal opløsningen til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Den afkølede opløsning skal derefter tilpasses stuetemperatur før administration.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

100 ml polypropylen pose med en polypropylen twist-off port med hætte og forsynet med en polyester/polypropylen yderpose.

Pakningsstørrelse

Zoledronsyre Hospira leveres i pakninger indeholdende 1 pose.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

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

Sundhedspersonalet rådes til ikke at smide ubrugt Zoledronsyre Hospira i kloakken.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/800/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2012

Dato for seneste fornyelse: 24. august 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 5 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver pose indeholder 100 ml opløsning, indeholdende 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml af opløsningen indeholder 0,05 mg vandigt zoledronsyre (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af Pagets sygdom af knoglerne hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Patienter skal være passende hydreret før administration af Zoledronsyre Hospira. Dette gælder specielt for ældre patienter (≥ 65 år) og for patienter, som er i behandling med diuretika.

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af Zoledronsyre Hospira.

Til behandling af Pagets sygdom bør zoledronsyre kun ordineres af læger med erfaring i behandlingen af Pagets sygdom af knoglerne. Den anbefalede dosis er en enkelt intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre. Det tilrådes kraftigt hos patienter med Pagets sygdom at sikre et tilstrækkeligt calciumtilskud svarende til mindst 500 mg calcium to gange daglig, i mindst 10 dage efter administration af Zoledronsyre Hospira (se pkt. 4.4).

Efterbehandling af Pagets sygdom: Efter den første behandling med zoledronsyre ved Pagets sygdom er der observeret en længerevarende periode med remission hos responderende patienter.

Efterbehandling gives som en ekstra intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre efter et interval på 1 år eller længere fra den første behandling til patienter, som har tilbagefald. Der er begrænsede tilgængelige data om efterbehandling af Pagets sygdom (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Zoledronsyre er kontraindiceret til patienter med kreatinin clearance < 35 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med kreatinin clearance ≥ 35 ml/min.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2)

Ældre (≥65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig, da biotilgængelighed, fordeling og elimination var ens hos ældre patienter og yngre forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Zoledronsyre Hospira bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Der foreligger ingen data for børn under 5 år. De foreliggende data for børn i alderen 5-17 år er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Zoledronsyre (5 mg i 100 ml infusionsklar opløsning) administreres via en infusionslange og ved en langsom konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. For information angående infusion af Zoledronsyre Hospira se pkt. 6.6.

Patienter i behandling med Zoledronsyre Hospira bør få udleveret indlægssedlen og patienthuskekortet.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre bisfosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter med hypokalcæmi (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat nyrefunktion med kreatinin clearance < 35 ml/min (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nyrefunktion

Anvendelse af Zoledronsyre Hospira til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 35 ml/min) er kontraindiceret grundet en øget risiko for nyresvigt hos denne population.

Nedsat nyrefunktion er observeret efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.8), specielt hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion eller andre risici såsom fremskreden alder, samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, samtidig dialysebehandling (se pkt. 4.5) eller dehydrering som følge af behandling med zoledronsyre. Nedsat nyrefunktion er blevet observeret hos patienter efter en enkelt administration. Dialysekrævende nyresvigt eller letale tilfælde er i sjældne tilfælde opstået hos patienter med underliggende nyresygdom eller med en af risikofaktorerne beskrevet ovenfor.

Følgende forholdsregler bør tages for at minimere risikoen for nyrerelaterede bivirkninger:

- Før hver dosis Zoledronsyre Hospira bør kreatinin clearance beregnes på basis af den faktiske legemsvægt ved at bruge Cockcroft-Gault formlen.

- Forbigående øgning i serumkreatinin kan være højere hos patienter med underliggende nyresygdom.
- Monitoring af serumkreatinin bør overvejes hos risikopatienter.
- Zoledronsyre bør anvendes med forsigtighed, når det anvendes samtidigt med andre lægemidler, som kan påvirke nyrefunktionen (se pkt. 4.5).
- Patienter, specielt ældre patienter og patienter i behandling med diuretika, bør være passende hydreret forud for behandling med zoledronsyre.
- En enkelt dosis zoledronsyre bør ikke overstige 5 mg, og infusionsvarigheden bør være mindst 15 minutter (se pkt. 4.2).

Hypokalcæmi

Præ-eksisterende hypokalcæmi skal behandles med tilstrækkelig indgivelse af calcium og D-vitamin, før behandling med zoledronsyre initieres (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser af mineralmetabolismen skal ligeledes behandles effektivt (f.eks. hypoparathyroidisme, intestinal calciummalabsorption). Lægen bør overveje klinisk monitorering for disse patienter.

Forhøjet knogleomsætning er karakteristisk for Pagets sygdom af knoglerne. På grund af zoledronsyres hurtige effekt på knogleomsætningen kan der udvikles forbigående hypokalcæmi, til tider symptomatisk og almindeligvis maksimal inden for de første 10 dage efter infusion af zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af zoledronsyre. Yderligere tilrådes det kraftigt hos patienter med Pagets sygdom, at sikre et tilstrækkeligt calciumtilskud svarende til mindst 500 mg calcium to gange daglig i mindst 10 dage efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.2). Patienterne bør informeres om symptomer på hypokalcæmi og få passende klinisk monitorering i risikoperioden. Måling af serum calcium inden infusion med zoledronsyre er anbefalet hos patienter med Pagets sygdom.

Alvorlig og til tider inhabilerende knogle-, led- og/eller muskelsmerter er sjældent blevet rapporteret hos patienter behandlet med bisfosfonater, herunder zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Osteonekrose af kæberne

Osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter behandlet med zoledronsyre for osteoporose (se pkt. 4.8).

Behandlingens start eller en ny behandling bør udskydes hos patienter med uhelede sår i det bløde væv i munden. Et tandeftersyn med forebyggende tandbehandling og en individuel benefit/risk-vurdering anbefales inden behandling med Zoledronsyre Hospira hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende bør overvejes når risikoen for at udvikle osteonekrose af kæberne skal vurderes hos den enkelte patient:

- Styrken af det lægemiddel, der hæmmer knogleresorption (øget risiko ved højpotente stoffer), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) og kumuleret dosis af knogleresorptionsbehandling.
- Cancer, følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion), rygning.
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, stråleterapi af hoved og nakke.
- Dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, dårligt tilpassede tandproteser, tandsygdom i anamnesen, invasiv tandbehandling fx udtrækning af en tand.

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandeftersyn og straks rapportere eventuelle orale symptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse, vedvarende sår eller sekretion under behandling med zoledronsyre. Under behandling bør invasiv tandbehandling udføres med forsigtighed og undgås tæt på zoledronsyrebehandling.

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

Osteonekrose af øregangen

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.

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.

Akutfase reaktioner

Akutfase reaktioner (APRer) eller post-dosis-symptomer, som fx feber, myalgi, influenza-lignende symptomer, artralgi og hovedpine er observeret, hvoraf størstedelen er opstået inden for tre dage efter administration af Zoledronsyre Hospira.

APRer kan sommetider være alvorlige eller være af længere varighed. Incidensen af post-dosis-symptomer kan reduceres, hvis der gives paracetamol eller ibuprofen kort efter administration af Zoledronsyre Hospira. Det tilrådes også at udsætte behandlingen, hvis patienten er klinisk ustabil pga. en akut sygdom og en APR kan være problematisk (se punkt 4.8).

Generelt

Andre produkter, som indeholder det aktive stof zoledronsyre er tilgængelige til onkologiindikationer. Patienter, der behandles med Zoledronsyre Hospira bør ikke behandles med disse produkter eller andre bisfosfanat produkter samtidigt, da den kombinerede virkning af disse stoffer er ukendte.

Hjælpestoffer

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med andre lægemidler. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk og påvirker ikke de humane cytochrom P450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2). Zoledronsyre bindes ikke mærkbart til plasmaproteiner (cirka 43-55% bundet), og interaktioner med stærkt proteinbundende lægemidler på grund af fortrængning, er derfor usandsynlig.

Zoledronsyre elimineres via nyrene. Forsigtighed tilrådes når zoledronsyre administreres samtidig med lægemidler, der har en signifikant indvirkning på nyrefunktionen (f.eks. aminoglykosider eller diuretika, som kan forårsage dehydrering) (se pkt. 4.4).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan den systemiske virkning af samtidigt indgivne lægemidler, der primært udskilles via nyrene, øges.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Zoledronsyre anbefales ikke til kvinder i den fertile alder.

Graviditet

Zoledronsyre Hospira er kontraindiceret under graviditet (se pkt.4.3). Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af zoledronsyre hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet inklusive malformationer (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Amning

Zoledronsyre Hospira er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Det vides ikke, om zoledronsyre udskilles i human mælk.

Fertilitet

Det blev vurderet, om zoledronsyre havde potentielle bivirkninger i rotter, der påvirkede fertiliteten hos den parenterale generation og F1-generationen. Dette resulterede i unormalt store farmakologiske effekter, som blev vurderet til at være relateret til lægemidlets hæmning af mobiliseringen af calcium i knoglerne, hvilket resulterede i periparturient hypokalcæmi, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystocia og afslutning af studiet før tid. Derfor forhindrede disse resultater bestemmelse af zoledronsyes definitive effekt på fertilitet i mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger, såsom svimmelhed, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskine.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den overordnede procentdel af patienter, som oplevede bivirkninger, var henholdsvis 44,7%, 16,7% og 10,2% efter første, anden og tredje infusion. Incidensen af individuelle bivirkninger efter første

infusion var: Pyreksi (17,1%), muskelsmerter (7,8%), influenzalignende symptomer (6,7%), ledsmerter (4,8%) og hovedpine (5,1%), se ”akutfase reaktioner” nedenfor.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i tabel 1 er anført i henhold til MedDRA organklassificering og frekvens. Frekvenserne er defineret ved brug af følgende konvention: 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). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1

<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	<i>Ikke almindelig</i>	Influenza, nasofaryngit
<i>Blod og lymfesystem</i>	<i>Ikke almindelig</i>	Anæmi
<i>Immunsystemet</i>	<i>Ikke kendt**</i>	Hypersensitivitetsreaktioner inklusive sjældne tilfælde af bronkospasme, urticaria og angioødem og meget sjældne tilfælde af anafylaktisk reaktion/shock
<i>Metabolisme og ernæring</i>	<i>Almindelig</i>	Hypokalcæmi*
	<i>Ikke almindelig</i>	Nedsat appetit
	<i>Sjælden</i>	Hypofosfatæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	<i>Ikke almindelig</i>	Søvnløshed
<i>Nervesystemet</i>	<i>Almindelig</i>	Hovedpine, svimmelhed
	<i>Ikke almindelig</i>	Letargi, paræstesi, somnolens (søvnlignende bevidsthedssvækkelse), tremor, synkope, dysgeusi
<i>Øjne</i>	<i>Almindelig</i>	Okulær hyperæmi
	<i>Ikke almindelig</i>	Konjunktivit, øjensmerter
	<i>Sjælden</i>	Uveit, episklerit, irit
	<i>Ikke kendt**</i>	Sklerit og paroftalmi
<i>Øre og labyrint</i>	<i>Ikke almindelig</i>	Vertigo
<i>Hjerte</i>	<i>Almindelig</i>	Atrieflimren
	<i>Ikke almindelig</i>	Palpitationer
<i>Vaskulære sygdomme</i>	<i>Ikke almindelig</i>	Forhøjet blodtryk, rødmen
	<i>Ikke kendt**</i>	Hypotension (nogle af patienterne havde underliggende risikofaktorer)

Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Ikke almindelig</i>	Hoste, dyspnø
Mave-tarm-kanalen	<i>Almindelig</i>	Kvalme, opkastning, diarré
	<i>Ikke almindelig</i>	Dyspepsi, øvre mavesmerter, mavesmerter, gastroøsofageal refluxsygdom, forstoppelse, mundtørhed, øsofagit, tandpine, gastrit [#]
Hud og subkutane væv	<i>Ikke almindelig</i>	Udslæt, hyperhidrose, pruritus, erytem
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Almindelig</i>	Muskelsmerter, ledsmerter, knoglesmerter, rygsmerter, ekstremitetssmerter
	<i>Ikke almindelig</i>	Nakkesmerter, stivhed i bevægeapparatet, hævelse af led, muskelkramper, muskuloskeletale smerter i brystregionen, muskuloskeletale smerter, ledstivhed, artrit, muskelsvækkelse
	<i>Sjælden</i>	Atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer [†] (bifosfonat klasseeffekt)
	<i>Meget sjælden</i>	Osteonekrose af øregangen (klassebivirkning for bisfosfonater)
	<i>Ikke kendt**</i>	Kæbeosteonekrose (se pkt. 4.4 og 4.8 klasseeffekter)
Nyrer og urinveje	<i>Ikke almindelig</i>	Serumkreatinin øget, pollakisuri, proteinuri
	<i>Ikke kendt**</i>	Nedsat nyrefunktion. Sjældne tilfælde af dialysekrævende nyresvigt og sjældne tilfælde med letal udgang er rapporteret hos patienter med forudeksisterende nedsat nyrefunktion eller andre risikofaktorer som fremskreden alder, samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, samtidig anvendelse af diuretika eller dehydrering efter behandlingen med zoledronsyre (se pkt. 4.4 og 4.8 klasseeffekter)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Meget almindelig</i>	Pyreksi
	<i>Almindelig</i>	Influenzalignende sygdom, kulderystelser, træthed, asteni, smerter, utilpashed, reaktioner på infusionsstedet
	<i>Ikke almindelig</i>	Perifert ødem, tørst, akut-fase reaktion, ikke-kardielle brystmerter
	<i>Ikke kendt**</i>	Dehydrering sekundært til akutfase reaktioner (symptomer som pyreksi, opkastning og diarré efter behandlingen).
Undersøgelser	<i>Almindelig</i>	Stigning i C-reaktivt protein
	<i>Ikke almindelig</i>	Øget serum calcium

#	Observeret i patienter, der samtidigt tager glukokortikoider.
*	Kun almindelig ved Pagets sygdom.
**	Baseret på post-marketing rapporter. Frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.
†	Set efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Arterieflimren

I HORIZON – Betydningsfuld Fraktur Studie [PFT] (se pkt. 5.1) var den generelle forekomst af atrieflimren 2,5% (96 ud af 3.852) og 1,9% (75 ud af 3.852) hos patienter, som fik henholdsvis zoledronsyre og placebo. Frekvensen af atrieflimren som alvorlig utilsigtigt hændelse var øget hos patienter i behandling med zoledronsyre (1,3%) (51 ud af 3.862) sammenlignet med patienter som modtog placebo (0,6%) (22 ud af 3.852). Mekanismen bag den øgede forekomst af atrieflimren er ukendt. I osteoporoseforsøget (PFT, HORIZON – Tilbagevendende Fraktur Studie [RFT]) var den samlede incidens for atrieflimren sammenlignelig for zoledronsyre (2,6%) og placebo (2,1%). For alvorlige bivirkninger af atrieflimren var den samlede incidens 1,3% for zoledronsyre og 0,8% for placebo.

Klasseeffekter

Nedsat nyrefunktion

Zoledronsyre er associeret med nedsat nyrefunktion manifesteret som en forringelse af nyrefunktionen (dvs. øget serumkreatinin) og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Nedsat nyrefunktion er set efter administration af zoledronsyre, specielt hos patienter med eksisterende nyreproblemer eller yderligere risikofaktorer (f.eks. ældre patienter, cancerpatienter i kemoterapibehandling, samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler, samtidig behandling med diuretika, svær dehydrering), hvoraf de fleste modtog en dosis på 4 mg hver 3.-4. uge, men det er set hos patienter efter en enkelt administration.

I kliniske studier om osteoporose var ændringen i kreatinin clearance (målt årligt før dosering) og incidensen af nyresvigt og nedsat nyrefunktion sammenlignelig for zoledronsyre- og placebobehandlings-gruppen over tre år. Der sås en forbigående stigning i serumkreatinin inden for 10 dage hos 1,8% af patienterne behandlet med zoledronsyre mod 0,8 % hos patienterne behandlet med placebo.

Hypokalcæmi

I kliniske studier om osteoporose havde omkring 0,2% af patienterne et betydeligt fald i serumcalciumniveauet (mindre end 1,87 mmol/l) efter administration af zoledronsyre. Der sås ingen symptomatiske tilfælde af hypokalcæmi.

I forsøgene med Pagets sygdom sås der symptomatisk hypokalcæmi hos ca. 1% af patienterne, og det forsvandt hos alle.

Laboratorieundersøgelser viste forbigående calciumniveauer under den normale referenceværdi (mindre end 2,10 mmol/l) hos 2,3% af de zoledronsyre-behandlede patienter i et større klinisk studie sammenlignet med 21% af zoledronsyre-behandlede patienter i de kliniske forsøg med Pagets sygdom. Frekvensen af hypokalcæmi var meget lavere efter de efterfølgende infusioner.

Alle patienter modtog tilstrækkeligt D-vitamin- og calciumtilskud i det postmenopausale osteoporosestudie, forebyggelsesstudiet af kliniske frakturer efter hoftefraktur, og studierne med Pagets sygdom (se også pkt. 4.2). I forebyggelsesstudiet for kliniske frakturer efter en nylig

hoftefraktur blev D-vitamin niveauet ikke målt rutinemæssigt, men flertallet af patienter modtog en støddosis D-vitamin forud for administrationen af zoledronsyre (se pkt. 4.2).

Lokale reaktioner

I et større klinisk studie blev der rapporteret lokale reaktioner som rødme, hævelse og/eller smerter på infusionsstedet (0,7%) efter administration af zoledronsyre.

Osteonekrose af kæberne

Tilfælde af osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret overvejende hos cancerpatienter, der er i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, herunder zoledronsyre (se pkt. 4.4). I et større klinisk studie med 7.736 patienter er der rapporteret om osteonekrose i kæberne hos en patient behandlet med zoledronsyre og en patient behandlet med placebo. Tilfælde af osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret efter markedsføring for zoledronsyre.

Akutfase reaktioner

Den samlede procentdel af patienter, som oplevede akutfase reaktioner eller post-dosis-symptomer (inkl. alvorlige tilfælde) efter administration af zoledronsyre, er følgende (frekvenserne stammer fra studiet med behandling af post-menopausal osteoporose): feber (18,1 %), myalgi (9,4 %), influenzalignende symptomer (7,8 %), artralgi (6,8 %) og hovedpine (6,5 %), hvoraf størstedelen var opstået inden for tre dage efter administration af zoledronsyre. Størstedelen af disse symptomer var lette til moderate og ophørte inden for 3 dage efter opståen. Incidensen af disse symptomer aftog ved de efterfølgende årlige doser af zoledronsyre. Procentdelen af patienter, der oplevede bivirkninger, var lavere i et mindre studie (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % efter henholdsvis den første, anden og tredje infusion), hvor der var anvendt profylakse mod bivirkninger (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. Sundhedspersonaler anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der er begrænset klinisk erfaring med akut overdosering. Patienter, som har fået højere doser end de anbefalede, bør derfor overvåges nøje. I tilfælde af klinisk signifikant hypokalcæmi kan tilstanden reverseres ved supplerende oralt calcium og/eller intravenøs infusion af calciumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske virkninger

De selektive virkninger af bisfosfonater på knogler er baseret på deres høje affinitet til mineraliseret knogle.

Zoledronsyres primære molekylære mål i osteoklasterne er enzymet farnesylpyrofosfatsyntase. Den lange virkningsvarighed af zoledronsyre kan tilskrives høj bindingsaffinitet til det aktive site i farnesylpyrofosfatsyntase (FPP) og dets stærke bindingsaffinitet til knoglemineral.

Den forhøjede postmenopausal knogleomsætning mindskedes hurtigt ved behandling med Zoledronsyre. Laveste niveau blev nået for resorptionsmarkørerne efter 7 dage og for formationsmarkørerne efter 12 uger. Derefter stabiliseredes knoglemarkørerne inden for det præmenopausale interval. Der var ingen progressiv reduktion af knogleomsætningsmarkørerne ved gentagen årlig dosering.

Klinisk effekt ved behandling af Pagets sygdom af knoglerne

Zoledronsyre blev undersøgt hos mænd og kvinder i alderen over 30 år med primært mild til moderat Pagets sygdom af knoglerne (gennemsnitlig serum alkalisk fosfatase niveau på 2,6-3,0 gange den øvre grænseværdi for det normale aldersspecifikke referenceområde ved inklusion i studiet) bekræftet ved radiografisk påvisning.

Effekten af én infusion på 5 mg zoledronsyre versus daglige doser på 30 mg risedronat i 2 måneder blev vist i to sammenligningsstudier med en varighed på 6 måneder. Efter 6 måneder viste zoledronsyre respons hos 96% (169/176) og en serum alkalisk fosfatase (SAP) normaliseringsrate hos 89% (156/176) sammenlignet med 74% (127/171) og 58% (99/171) for risedronat (alle $p < 0,001$).

I de poolede resultater blev der for zoledronsyre og risedronat observeret lignende nedsættelse i sværhedsgraden af smerte og score for smerteinterferens relativt i forhold til baseline i løbet af 6 måneder.

Patienter, som blev klassificeret som respondere efter 6 måneders hovedstudie, var egnet til at deltage i et udvidet opfølgingsstudie. Af de 153 patienter behandlet med zoledronsyre og 115 patienter behandlet med risedronat, som deltog i et udvidet observationsstudie, var andelen af patienter, som afsluttede den udvidede observationsperiode (efter en gennemsnitlig opfølgingsvarighed på 3,8 år efter dosering) pga. behov for efterbehandling (klinisk bedømmelse), højere for risedronat (48 patienter eller 41,7%) end for zoledronsyre (11 patienter eller 7,2%). Ved Pagets sygdom var gennemsnitstiden fra den første dosis til afslutning af den udvidede observationsperiode pga. behov for efterbehandling længere for zoledronsyre (7,7 år) end for risedronat (5,1 år).

Seks patienter, som opnåede terapeutisk respons 6 måneder efter behandling med zoledronsyre, og som senere fik sygdomstilbagefald i den udvidede opfølgingsperiode, blev efterbehandlet med zoledronsyre gennemsnitligt 6,5 år efter første behandling. Fem af de 6 patienter havde SAP inden for normalområdet ved måned 6 (*Last Observation Carried Forward*, LOCF).

Knoglehistologi blev evalueret hos 7 patienter med Pagets sygdom 6 måneder efter behandling med 5 mg zoledronsyre. Resultater af knoglebiopsi viste knogler af normal kvalitet og ingen nedsat remodellering af knoglerne og ingen mineraliseringsdefekter. Disse resultater var i overensstemmelse med målinger af biokemiske markører, som viste normal knogleomsætning.

Pædiatrisk population

Der er gennemført et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med pædiatriske patienter i alderen 5-17 år i behandling med glukokortikoider. Patienterne havde nedsat knogledensitet (lændehvirvelsøjle BMD Z-score $\leq -0,5$) og osteoporotiske frakturer. Patientpopulationen, der blev randomiseret i studiet (ITT-population), inkluderede patienter med flere undertyper af reumatiske lidelser, inflammatorisk tarmsygdom eller Duchennes muskeldystrofi. Det var planlagt at inkludere 92 patienter i studiet, men kun 34 patienter blev inkluderet og randomiseret til behandling med enten en intravenøs infusion af 0,05 mg/kg (højest 5 mg) zoledronsyre 2 gange årligt eller placebo i et år. Alle patienter blev pålagt D-vitamin og calcium som baggrundsbehandling.

Infusion af zoledronsyre resulterede i en stigning i gennemsnitlig lændehvirvelsøjle BMD Z-score *least square (LS)* på 0,41 efter 12 måneder i forhold til baseline sammenlignet med placebo (95 % CI: 0,02, 0,81; 18 og 16 patienter, henholdsvis). Der blev ikke påvist en effekt på lændehvirvelsøjle BMD Z-score efter behandling i 6 måneder. Ved 12 måneder blev der observeret en statistisk signifikant ($p < 0,05$) reduktion i tre knogleomsætningsmarkører (P1NP, BSAP, NTX) hos gruppen behandlet med zoledronsyre sammenlignet med placebo-gruppen. Der blev ikke observeret statistiske signifikante forskelle i det totale knoglemineralindhold hos patienter behandlet med zoledronsyre sammenlignet med placebo ved 6 eller 12 måneder. Der er ingen klar evidens for en sammenhæng mellem ændringer i BMD og forebyggelse af frakturer hos børn med skeletvækst.

I gruppen behandlet med zoledronsyre blev der ikke observeret nye vertebrale frakturer sammenlignet med placebo-gruppen, hvor der blev observeret to nye frakturer.

De mest almindelige bivirkninger der blev rapporteret efter infusion af zoledronsyre var artralgi (28 %), pyreksi (22 %), opkastning (22 %), hovedpine (22 %), kvalme (17 %), myalgi (17 %), smerte (17 %), diarré (11 %) og hypokalcaemi (11 %).

I gruppen behandlet med zoledronsyre rapporterede flere patienter alvorlige bivirkninger sammenlignet med placebo-gruppen (5 [27,8 %] patienter versus 1 [6,3 %] patient).

I den 12 måneders åbne forlængelse af det ovenfor nævnte *core* studie, blev der ikke observeret nogen nye kliniske frakturer. Men 2 patienter, en i hver behandlingsgruppe i *core* studiet (zoledronsyre-gruppe: 1/9, 11,1 % og placebo-gruppe: 1/14, 7,1 %), havde nye morfometriske vertebrale frakturer. Der var ingen nye sikkerhedsfund.

Langtidssikkerhedsdata hos denne population kan ikke bestemmes fra disse studier.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlæggesresultaterne af studier med referencelægemidlet indeholdende zoledronsyre i alle undergrupper af den pædiatriske population for Pagets knoglesygdom (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 gav nedenstående farmakokinetiske data, som viste sig at være uafhængige af dosis.

Fordeling

Efter påbegyndelse af infusion med zoledronsyre, øges plasmakoncentrationen af den aktive substans 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.

Elimination

Intravenøst administreret zoledronsyre elimineres i en trifasisk proces: hurtig bifasisk elimination fra det systemiske kredsløb med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer efterfulgt af en lang elimineringsfase med en terminal eliminationshalveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Der var ingen akkumulering af den aktive substans i plasma efter gentagne doser administreret hver 28. dag. De tidlige dispositionsfaser (α og β med ovenstående $t_{1/2}$ -værdier) repræsenterer formentlig hurtigt optag i knogle og udskillelse via nyrerne.

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 knoglevævet. Denne optagelse i knoglevævet er fælles for alle bisfosfonater og er formentlig en konsekvens af den strukturelle lighed med pyrofosfat. Som for andre bisfosfonater er

retentionsstiden af zoledronsyre i knogler meget lang. Fra knoglevævet afgives den meget langsomt tilbage til det systemiske kredsløb og elimineres gennem nyrerne. Total legemsclearance er $5,04 \pm 2,5$ l/time uafhængigt af dosis og uanset køn, alder, race og legemsvægt. Inter- og intraindividuel variation i zoledronsyreclearance i plasma er vist at være henholdsvis 36% og 34%. Forøgelse af infusionstiden fra 5 til 15 minutter forårsagede en 30 % nedgang i zoledronsyrekonzentrationen ved afslutningen af infusionen, men havde ingen effekt på arealet under plasmakonzentration versus tidskurven.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med andre lægemidler og zoledronsyre. Siden zoledronsyre ikke metaboliseres i mennesker, og da stoffet havde lille eller ingen effekt som en direkte virkende og/eller irreversibel metabolisemeafhængig hæmmer af P450 enzymer, er det usandsynligt, at zoledronsyre reducerer den metaboliske udskillelse af stoffer, som metaboliseres af cytochrom P450 enzymsystemet. Zoledronsyre bindes ikke mærkbart til plasmaproteiner (cirka 43-55% bundet), og bindingen er uafhængig af koncentrationen. Af denne grund er interaktioner med stærkt proteinbundede lægemidler på grund af fortrængning usandsynlig.

Specielle populationer (se pkt. 4.2)

Nedsat nyrefunktion

Den renale clearance af zoledronsyre korrelerer tydeligt med kreatinin clearance, idet den renale clearance udgjorde 75 ± 33 % af kreatinin clearance, hvilket viste en median på 84 ± 29 ml/min (varierende fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 undersøgte patienter. Der blev observeret mindre stigninger i AUC(0-24t) på 30% til 40% ved mild til moderat nedsat nyrefunktion i forhold til en patient med normal nyrefunktion. Manglende akkumulering af stof givet som flere doser uanset nyrefunktionen, indikerer, at dosisjustering af zoledronsyre ved mild ($Cl_{kr} = 50-80$ ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion ned til en kreatinin clearance på 35 ml/min ikke er nødvendig. Anvendelse af zoledronsyre til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 35 ml/min) er kontraindiceret grundet en øget risiko for nyresvigt hos denne population.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Akut toksicitet

Den højeste ikke-letale intravenøse enkeltdosis var 10 mg/kg legemsvægt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotter. I enkelt-dosis infusions hundestudier, administreret over 15 minutter, var 1,0 mg/kg (6 gange den anbefalede humane terapeutiske eksponering baseret på AUC) fint tolereret uden nyreproblemer.

Subkronisk og kronisk toksicitet

I intravenøse infusionsstudier blev renal tolerabilitet overfor zoledronsyre bestemt hos rotter, som fik 0,6 mg/kg givet som 15 minutters infusion i alt seks gange med 3 dages interval (for en kumulativ dosis svarende til AUC niveau cirka 6 gange højere den humane terapeutiske eksponering), mens fem 15 minutters infusioner af 0,25 mg/kg blev administreret med 2-3 ugers interval (en kumulativ dosis svarende til 7 gange den humane terapeutiske eksponering) hos hunde var fint tolereret. I intravenøse bolusstudier faldt dosis, som var fint tolereret med stigende studievarighed: 0,2 og 0,02 mg/kg dagligt var fint tolereret i 4 uger hos henholdsvis rotter og hunde, men kun 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg hos henholdsvis rotter og hunde, når det indgives i 52 uger.

Længerevarende gentaget administration, som gav tilstrækkelig kumulativ højere eksponering end maksimal dosis beregnet til human terapi, viste toksikologiske effekter på andre organer, inklusiv mavetarmkanalen og lever, og på det intravenøse injektionssted. Den kliniske relevans af resultaterne er ikke kendt. Det mest almindelige resultat ved studier med gentaget indgift var øget primær spongiosa i røknoglernes metafysen hos voksende dyr ved næsten alle doser. Dette resultat afspejler stoffets farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Reproduktionstoksicitet

Teratogenstudier blev udført på to arter, begge via subkutan administration. Der blev observeret teratogenicitet hos rotter ved doser på $\geq 0,2$ mg/kg og sås tydeligt i form af ydre og viscerale misdannelser samt misdannelser i skelettet. Dystoki blev observeret ved den laveste dosis (0,01 mg/kg kropsvægt), der blev afprøvet i rotter. Der blev ikke observeret teratogene eller embryo/føtal effekter hos kaniner, selvom maternal toksicitet blev bemærket ved 0,1 mg/kg på grund af nedsat niveau af serum calcium.

Mutagenicitet og cancerogent potentiale

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Natriumcitrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke komme i kontakt med calcium-holdige opløsninger. Zoledronsyre Hospira må ikke blandes eller gives intravenøst sammen med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet pose: 2 år

Efter åbning: 24 timer ved 2 °C – 8 °C

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og – betingelser, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

100 ml polypropylen pose med en polypropylen twist-off port med hætte og forsynet med en polyester/polypropylen yderpose.

Pakningsstørrelse

Zoledronsyre Hospira leveres i pakninger indeholdende én pose.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun til engangsbrug.

Kun en klar opløsning fri for partikler og misfarvning må benyttes.

Hvis infusionsvæsken opbevares i køleskab, skal den tempereres til stuetemperatur inden administration. Aseptiske arbejdsmetoder skal følges ved tilberedelse af infusionen.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/800/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2012

Dato for seneste fornyelse: 24. august 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

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

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

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede 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. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 1 HÆTTEGLAS SOM ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 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 mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
4 mg/5 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til intravenøs anvendelse.
Skal fortyndes før brug.
Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Stabil i 24 timer ved 2°C – 8°C efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MIDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zoledronsyre Hospira 4 mg/5 ml sterilt koncentrat
I.V.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

Skal fortyndes før brug.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 1 POSE SOM ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning
zoledronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én pose indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, natriumcitrat, vand til injektionsvæsker og natriumchlorid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning
4 mg/100 ml (vises i en cirkel)
1 intravenøs pose

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**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

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/800/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

POSE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml (*vises i en cirkel*) infusionsvæske, opløsning
zoledronsyre
Intravenøs brug.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

(inkluderet i teksten i sektion 1)

6. ANDET

Pfizer Europe MA EEIG

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL 1 POSE SOM ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Hospira 5 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning
Zoledronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver pose af 100 ml indeholder 5 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning
1 intravenøs pose

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter åbning: 24 timer ved 2°C – 8°C.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/800/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION 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

POSE ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zoledronsyre Hospira 5 mg/100 ml (*vises i en cirkel*) infusionsvæske, opløsning
zoledronsyre
Intravenøs brug.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

(inkluderet i teksten i sektion 1)

6. ANDET

Pfizer Europe MA EEIG

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

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

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Zoledronsyre Hospira 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 Hospira

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

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

Du må ikke få Zoledronsyre Hospira:

- 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 Zoledronsyre Hospira (angivet i pkt. 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du begynder at få Zoledronsyre Hospira:

- hvis du har eller har haft en **nyrelidelse**.
- hvis du har eller har haft **smerte, hævelse eller fornemmelse af følelsesløshed** i kæben følelsen af tyngde i kæben eller af løse tænder. Din læge vil måske bede dig om at få et tandeftersyn, før du starter behandling med Zoledronsyre Hospira.
- hvis du er under **tandlægebehandling** eller skal have en tandoperation, bør du fortælle tandlægen, at du er i behandling med Zoledronsyre Hospira og informere din læge om tandlægebehandlingen.

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

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

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

Nedsat indhold af calcium i blodet (hypokalcæmi), som kan medføre muskelkramper, tør hud, en brændende følelse, er indberettet for patienter i behandling med zoledronsyre. 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 Hospira. Du skal have tilstrækkeligt tilskud af calcium og vitamin D.

Patienter i alderen 65 år og derover

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

Brug af anden medicin og Zoledronsyre Hospira

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Det er især vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du også får:

- Aminoglykosider (en type medicin til behandling af alvorlige infektioner), calcitonin (en type medicin til behandling 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 brugt til at behandle en bestemt type blodkræft, der involverer knoglerne) eller anden medicin, der kan skade dine nyrer.
- Anden medicin, der også indeholder zoledronsyre, og som anvendes til at behandle knogleskørhed eller andre sygdomme i knoglerne som ikke skyldes kræft, eller andre bisfosfonater, da den kombinerede effekt af at tage disse lægemidler sammen med Zoledronsyre Hospira er ukendt.
- Anti-angiogenetisk medicin (brugt til behandling af kræft), da kombination af dette og Zoledronsyre Hospira har været forbundet med en øget risiko for osteonekrose i kæberne.

Graviditet og amning

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

Du må ikke få Zoledronsyre Hospira, hvis du ammer.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der har været meget sjældne tilfælde af døsighed og søvnighed ved brug af Zoledronsyre Hospira. Vær derfor særlig opmærksom når du kører bil, betjener maskiner eller udfører andre opgaver, der

kræver din fulde opmærksomhed.

Zoledronsyre Hospira indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dvs. i princippet ”natrium-frit”.

3. Sådan bliver du behandlet med Zoledronsyre Hospira

- Zoledronsyre Hospira må kun gives af sundhedspersonale, som er trænet til at indgive bisfosfonater intravenøst, dvs. gennem en blodåre (også kaldt IV administration).
- For at undgå væskemangel vil din læge anbefale at du drikker drikke rigeligt med vand inden behandlingerne.
- Følg nøje alle de andre instruktioner, som du har fået af din læge, apotekspersonalet eller sygeplejerske.

Hvor meget Zoledronsyre Hospira skal du have

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

Hvor ofte skal du have Zoledronsyre Hospira

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

Hvordan får du Zoledronsyre Hospira

- Zoledronsyre Hospira 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 Hospira

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

Giv straks din læge besked, hvis du bemærker en eller flere af nedenstående bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

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

Ikke almindelig (kan forekomme 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, følelsesløshed eller følelsen af tyngde i kæberne eller løsnen af

en tand. Disse symptomer kan være tegn på skade i kæbeknoglerne (osteonekrose). Fortæl det straks til din læge eller tandlæge, hvis du får sådanne symptomer, mens du er i behandling med Zoledronsyre Hospira eller efter behandlingsophør.

- Uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren) er set hos patienter, der fik zoledronsyre for postmenopausal osteoporose. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om zoledronsyre forårsager uregelmæssig hjerterytme, men du skal sige det til din læge, hvis du oplever sådanne symptomer efter, at du har fået zoledronsyre.
- Alvorlige overfølsomhedsreaktioner: åndenød, hævelse hovedsageligt i ansigt og hals.

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

- Som en konsekvens af lave calcium-værdier: Uregelmæssig hjerterytme (hjerterytmie; sekundære symptomer på hypokalcæmi).
- En nyrelidelse kaldet Fanconi syndrom (vil normalt blive afgjort af din læge ved hjælp af en speciel type urinprøve).

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter):

- Som en konsekvens af lave calcium-værdier: anfald, følelseløshed 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 så som nyopstået ømhed, smerte eller stivhed, eller en forværring af disse symptomer, mens du er i behandling med Zoledronsyre Hospira eller efter endt behandling.

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

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

- Lavt fosfatindhold i blodet.

Almindelig (kan forekomme 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 (kan forekomme 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, følelseløshed 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 (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

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

Meget sjælden (kan forekomme 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, apotekspersonalet eller sygeplejerske. 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 sygeplejersken ved, hvordan Zoledronsyre Hospira skal opbevares korrekt (se pkt. 6).

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zoledronsyre Hospira indeholder

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

Udseende og pakningsstørrelser

Zoledronsyre Hospira leveres som flydende koncentrat (koncentrat til infusionsvæske, opløsning eller sterilt koncentrat) i et hætteglas. Et hætteglas indeholder 4 mg zoledronsyre.

Hver pakning indeholder et hætteglas med koncentrat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Zoledronsyre Hospira, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

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

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY**LT**

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

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

SK

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

FI

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

SE

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

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

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

UK(Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Zoledronsyre Hospira på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

INFORMATION TIL SUNDHEDSPERSONALET

Tilberedelse og indgift af Zoledronsyre Hospira

- Når du skal tilberede en infusionsvæske indeholdende 4 mg zoledronsyre, skal du opløse Zoledronsyre Hospira koncentratet (5,0 ml) yderligere med 100 ml calciumfri eller anden infusionsvæske uden indhold af divalente kationer. Hvis der kræves en nedsat dosis af Zoledronsyre Hospira, skal der først udtages en passende mindre volumen som angivet nedenfor og derefter fortyndes yderligere med 100 ml infusionsopløsning. For at undgå eventuelle uforligeligheder skal der som infusionsvæske til fortynding enten bruges 0.9% w/v natriumchlorid opløsning til injektion eller 5% w/v glucoseopløsning.

Zoledronsyre Hospira opløsning må ikke blandes med calciumholdige eller andre divalente kationholdige opløsninger som Ringer's laktatopløsning.

Instruktion for tilberedning af reducerede doser af Zoledronsyre Hospira:

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 en 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 straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C. Den afkølede opløsning skal derefter tilpasses stuetemperatur før administration.
 - Opløsningen indeholdende zoledronsyre indgives ved en enkelt intravenøs infusion over 15 minutter i en separat infusionsslange. Patienternes hydreringsstatus skal vurderes før og efter indgivelsen af zoledronsyre for at sikre, at de er tilstrækkeligt hydrerede.
 - Undersøgelser med forskellige typer infusionslanger fremstillet af polyvinylklorid, polyethylen og polypropylen viste ingen uforligelighed med Zoledronsyre Hospira.
 - Da der ikke eksisterer data om forligelighed af Zoledronsyre Hospira med andre intravenøse indgivne stoffer, må Zoledronsyre Hospira ikke blandes med andre lægemidler eller stoffer og bør altid indgives gennem en separat infusionsslange.

Hvordan skal Zoledronsyre Hospira opbevares

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Zoledronsyre Hospira efter den udløbsdato, der står på pakningen.
- Det uåbnede hætteglas kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Den fortyndede Zoledronsyre Hospira infusionsvæske bør anvendes straks for at undgå mikrobiologisk kontaminering.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning zoledronsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

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

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Zoledronsyre Hospira 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 Hospira

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

Lægen vil tage blodprøver, inden du begynder behandling med Zoledronsyre Hospira, og vil med regelmæssige mellemrum kontrollere, hvordan du reagerer på behandlingen.

Du må ikke få Zoledronsyre Hospira:

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du begynder at få Zoledronsyre Hospira:

- hvis du har eller har haft en nyrelidelse.
- hvis du har eller har haft smerte, hævelse eller fornemmelse af følelsesløshed i kæben, følelsen af tyngde i kæben eller af løse tænder. Din læge vil måske bede dig om at få et tandeftersyn, før du starter behandling med Zoledronsyre Hospira.
- hvis du er under tandlægebehandling eller skal have en tandoperation, bør du fortælle tandlægen, at du er i behandling med Zoledronsyre Hospira og informere din læge om tandlægebehandlingen .

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

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

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

Nedsat indhold af calcium i blodet (hypokalcæmi), som kan medføre muskelkramper, tør hud, en brændende følelse, er indberettet for patienter i behandling med zoledronsyre. 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 Hospira 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 Hospira bør ikke bruges til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin og Zoledronsyre Hospira

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge medicin. Det er især vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du også får:

- Aminoglykosider (en type medicin til behandling af alvorlige infektioner), calcitonin (en type medicin til behandling 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 brugt til at behandle en bestemt type blodkræft, der involverer knoglerne) eller anden medicin, der kan skade nyrerne.
- Anden medicin, der indeholder zoledronsyre, som anvendes til at behandle osteoporose eller andre sygdomme i knoglerne som ikke skyldes kræft, eller et andet bisfosfonat, da den kombinerede effekt af at tage disse lægemidler sammen med Zoledronsyre Hospira er ukendt.
- Anti-angiogenetisk medicin (brugt til behandling af kræft), da kombination af dette og Zoledronsyre Hospira har været forbundet med en øget risiko for osteonekrose i kæberne.

Graviditet og amning

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

Du må ikke få Zoledronsyre Hospira, hvis du ammer.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Zoledronsyre Hospira indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 360 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings- bordsalt) per dosis. Dette svarer til 18 % af den anbefalede maksimale indtagelse af natrium for voksne.

3. Sådan bliver du behandlet med Zoledronsyre Hospira

- Zoledronsyre Hospira 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 behandlingerne.
- Følg nøje alle de andre instruktioner, som du har fået af din læge, apotekspersonalet eller sygeplejerske.

Hvor meget Zoledronsyre Hospira skal du have

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

Hvor ofte skal du have Zoledronsyre Hospira

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

Hvordan får du Zoledronsyre Hospira

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

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 Hospira

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

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

Almindelig (kan forekomme 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 (kan forekomme 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, følelsesløshed eller følelsen af tyngde i kæberne eller løsnen af en tand. Disse symptomer kan være tegn på skade i kæbeknoglerne (osteonekrose). Fortæl det straks til din læge eller tandlæge, hvis du får sådanne symptomer, mens du er i behandling med

Zoledronsyre Hospira eller efter behandlingsophør.

- Uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren) er set hos patienter, der fik zoledronsyre for postmenopausal osteoporose. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om zoledronsyre forårsager uregelmæssig hjerterytme, men du skal sige det til din læge, hvis du oplever sådanne symptomer efter, at du har fået zoledronsyre.
- Alvorlige overfølsomhedsreaktioner: åndenød, hævelse hovedsageligt i ansigt og hals.

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

- Som en konsekvens af lave calcium-værdier: Uregelmæssig hjerterytme (hjerterytm; sekundære symptomer på hypokalcæmi).
- En nyrelidelse kaldet Fanconi syndrom (vil normalt blive afgjort af din læge ved hjælp af en speciel type urinprøve).

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter):

- Som en konsekvens af lave calcium-værdier: Kramper, følelseløshed 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 så som nyopstået ømhed, smerte eller stivhed, eller en forværring af disse symptomer, mens du er i behandling med Zoledronsyre Hospira eller efter endt behandling.

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

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

- Lavt fosfatindhold i blodet.

Almindelig (kan forekomme 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 (kan forekomme 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, følelseløshed 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 (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

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

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

5. Opbevaring

Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken ved hvordan Zoledronsyre Hospira skal opbevares korrekt (se pkt. 6).

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zoledronsyre Hospira indeholder

- Aktivt stof: Det aktive stof i Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning er zoledronsyre. En pose med 100 ml opløsning indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).
En ml opløsning indeholder 0,04 mg zoledronsyre (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumcitrat, natriumchlorid og vand til injektionsvæsker. (Se pkt. 2, Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning indeholder natrium).

Udseende og pakningsstørrelser

Zoledronsyre Hospira leveres som en klar og farveløs opløsning. Hver pakning indeholder 1 pose som indeholder 4 mg zoledronsyre.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Zoledronsyre Hospira, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

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

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY**LT**

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

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

SK

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

FI

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

SE

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

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

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

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om Zoledronsyre Hospira på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

INFORMATION TIL SUNDHEDSPERSONALET

Tilberedelse og indgift af Zoledronsyre Hospira

- Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 4 mg zoledronsyre i 100 ml infusionsvæske, opløsning, som er klar til brug til patienter med normal nyrefunktion.

- 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 produktet anvendes straks efter åbning. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser, før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2°C - 8°C. Den afkølede opløsning skal derefter tilpasses stuetemperatur før administration.

– Opløsningen indeholdende zoledronsyre må ikke fortyndes yderligere eller blandes med andre infusionsopløsninger. Det skal indgives ved en enkelt intravenøs infusion over 15 minutter i en separat infusionslange. Patienternes hydreringsstatus skal vurderes før og efter indgivelsen af zoledronsyre for at sikre, de er tilstrækkeligt hydrerede.

- Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning kan anvendes straks uden yderligere tilberedning til patienter med normal nyrefunktion. Patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion skal have nedsatte doser, der tilberedes som beskrevet nedenfor.

For at tilberede nedsatte doser til patienter med baseline CLcr ≤ 60 ml/min henvises til tabel 1 nedenfor. Fjern den angivne mængde af Zoledronsyre Hospira opløsning fra posen før administration.

Tabel 1: Tilberedning af nedsatte doser af Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning

Baseline kreatinin clearance (ml/min)	Fjern følgende mængde af Zoledronsyre Hospira 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning (ml)	Tilpasset dosis (mg zoledronsyre) *
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

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

- Undersøgelser med flere typer af infusionslanger fremstillet af polyvinylklorid, polyethylen og polypropylen viste ingen uforlidelighed med zoledronsyre.
- Da der ikke foreligger data om foreneligheden af Zoledronsyre Hospira med andre intravenøse indgivne stoffer, må Zoledronsyre Hospira ikke blandes med andre lægemidler/stoffer og bør altid gives igennem en separat infusionslange.

Hvordan skal Zoledronsyre Hospira opbevares

- Opbevar Zoledronsyre Hospira utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Zoledronsyre Hospira efter den udløbsdato, der står på pakningen.
- Posen kræver ikke særlige opbevaringsbetingelser.
- Efter åbning af flasken bør produktet anvendes straks for at undgå mikrobiologisk kontaminering.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zoledronsyre Hospira 5 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning zoledronsyre

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

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

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Zoledronsyre Hospira indeholder det aktive stof zoledronsyre. Det tilhører en gruppe af stoffer, kaldet bisfosfonater, og anvendes til behandling af Pagets sygdom i knoglerne hos voksne.

Det er normalt, at gammelt knoglevæv nedbrydes og erstattes med nyt knoglevæv. Denne proces kaldes remodellering. Ved Pagets sygdom er knogleremodelleringen for hurtig, og nyt knoglevæv dannes på en sygelig måde, som gør det svagere end normalt. Hvis sygdommen ikke behandles, kan knoglerne blive deformede og smertefulde, og de kan brække. Zoledronsyre Hospira virker ved at normalisere remodelleringsprocessen, sikre dannelse af normalt knoglevæv og dermed genoprette knoglestyrken.

2. Det skal du vide, før du begynder at blive behandlet med Zoledronsyre Hospira

Følg nøje alle lægens, farmaceutens eller sygeplejerskens instruktioner, før du anvender Zoledronsyre Hospira.

Du må ikke få Zoledronsyre Hospira

- hvis du er allergisk over for zoledronsyre, andre bisfosfonater eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du har hypokalcæmi (dvs. du har for lavt indhold af calcium i blodet).
- hvis du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du er gravid.
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du får Zoledronsyre Hospira:

- hvis du er i behandling med anden medicin, der også indeholder zoledronsyre, der er det samme aktive stof i Zoledronsyre Hospira (zoledronsyre bruges til voksne patienter med visse kræftformer for at forebygge knoglekomplikationer eller for at nedsætte mængden af calcium).
- hvis du har eller har haft nyreproblemer.
- hvis du ikke kan tage dagligt calcium tilskud.
- hvis du har fået fjernet en eller flere af biskjoldbruskkirtlerne på halsen ved en operation.
- hvis du har fået fjernet dele af tarmen.

Efter markedsføring af produktet er en bivirkning kaldet osteonekrose i kæben (knogleskade i kæben) blevet set hos patienter behandlet med Zoledronsyre Hospira (zoledronsyre) mod osteoporose. Osteonekrose i kæben kan også opstå efter, at behandlingen er stoppet.

Det er vigtigt at prøve at undgå udvikling af osteonekrose i kæben, da det er en smertefuld lidelse, som kan være svær at behandle. For at mindske risikoen for udvikling af osteonekrose i kæben, er der nogle forholdsregler, du bør tage.

Før du får Zoledronsyre Hospira-behandling, skal du fortælle din læge, farmaceut eller sundhedspersonale, hvis

- du har nogle problemer med din mund eller tænder, som fx dårlig mundhygiejne, tandkødslidelser, eller en planlagt tandudtrækning;
- du ikke får regelmæssig tandpleje eller ikke har haft et tandeftersyn i lang tid;
- du ryger (det kan øge risikoen for tandproblemer);
- du tidligere er blevet behandlet med bisfosfonat (bruges til at behandle eller forebygge knoglekomplikationer);
- du tager medicin kaldet kortikosteroider (fx prednisolon eller dexamethason);
- du har kræft.

Din læge vil måske bede dig om at få et tandeftersyn, før du starter behandling med Zoledronsyre Hospira.

Mens du er i behandling med Zoledronsyre Hospira, skal du holde en god mundhygiejne (inkl. regelmæssig tandbørstning) og gå til regelmæssige tandeftersyn. Hvis du bruger tandproteser, skal du sikre dig, at de passer dig ordentligt. Hvis du er i gang med tandbehandling eller skal gennemgå kæbekirurgi (fx en tandudtrækning), skal du fortælle din læge om din tandbehandling, og fortælle din tandlæge, at du er i behandling med Zoledronsyre Hospira. Kontakt straks din læge eller tandlæge, hvis du får nogle problemer med din mund eller tænder, som fx tab af tænder, smerte eller hævelse, eller manglende sårheling eller pus fra såret, da dette kan være tegn på osteonekrose i kæben.

Overvågning

Din læge bør tage en blodprøve for at kontrollere din nyrefunktion (kreatininniveau) før hver dosis Zoledronsyre Hospira. Det er vigtigt, at du drikker mindst 2 glas væske (fx vand) inden for et par timer før behandling med Zoledronsyre Hospira, som anvist af sundhedspersonalet.

Børn og unge

Zoledronsyre Hospira frarådes til personer under 18 år.

Brug af anden medicin og Zoledronsyre Hospira

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller til din sygeplejerske, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er vigtigt, at lægen har kendskab til al den medicin du bruger, specielt hvis du bruger anden medicin, som man ved, kan skade nyrerne (f.eks. aminoglykosider) eller diuretika ("vanddrivende midler"), der kan forårsage dehydrering.

Graviditet og amning

Du må ikke få Zoledronsyre Hospira, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Spørg din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel, mens du tager r, må du ikke køre bil eller betjene maskiner, før du har det bedre.

Zoledronsyre Hospira indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dvs. i princippet ”natrium-frit”.

3. Sådan får du Zoledronsyre Hospira

Følg nøje alle instruktioner, du får af lægen eller sygeplejersken. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

Til behandling af Pagets sygdom bør Zoledronsyre Hospira kun ordineres af læger med erfaring i behandlingen af Pagets sygdom af knoglerne.

Den sædvanlige dosis er 5 mg, som indgives af din læge eller sygeplejerske som en infusion i en vene. Infusionen vil vare mindst 15 minutter. Zoledronsyre Hospira kan virke i mere end et år, og din læge vil fortælle dig, om du skal behandles igen.

Din læge kan råde dig til at tage et tilskud af calcium og D-vitamin (f.eks. tabletter) i mindst de første ti dage, efter du har fået Zoledronsyre Hospira. Det er vigtigt, at du følger dette råd nøje, så mængden af calcium i blodet ikke bliver for lav i perioden efter infusionen. Din læge vil fortælle dig om de symptomer, som forbindes med hypokalcæmi (for lavt indhold af calcium i blodet).

Brug af Zoledronsyre Hospira sammen med mad og drikke

Sørg for at drikke tilstrækkelig væske (mindst 1 eller 2 glas) før og efter behandling med Zoledronsyre Hospira, som din læge har fortalt dig. Det vil hjælpe dig med at undgå væsketab. Du kan spise normalt den dag, du får behandling med Zoledronsyre Hospira. Dette er specielt vigtigt for patienter, der tager diuretika (”vandrivende”) og for ældre patienter (65 år eller derover).

Hvis du har glemt en dosis Zoledronsyre Hospira

Kontakt din læge eller dit hospital så hurtigt som muligt for at få en ny tid.

Før Zoledronsyre Hospira behandlingen stoppes

Hvis du overvejer at stoppe Zoledronsyre Hospira behandlingen, bedes du gå til din næste tid og drøfte det med lægen. Din læge vil vejlede dig og beslutte, hvor længe du skal behandles med Zoledronsyre Hospira.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Det er meget almindeligt, at der ses bivirkninger efter den første infusion (ses hos flere end 30 % af patienterne), mens det er mindre almindeligt efter de efterfølgende infusioner. Størstedelen af bivirkningerne, såsom feber og kulderystelser, smerter i muskler eller led og hovedpine, opstår inden for de første tre dage efter en dosis Zoledronsyre Hospira. Symptomerne er almindeligvis milde til moderate og forsvinder inden for tre dage. Din læge kan anbefale mild smertestillende medicin som ibuprofen eller paracetamol for at mindske disse bivirkninger. Risikoen for at få disse bivirkninger aftager ved de efterfølgende doser Zoledronsyre Hospira.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Uregelmæssig hjerterytme (puls), kaldet atrieflimren, er set hos patienter behandlet med zoledronsyre for post-menopausal osteoporose. Det er på nuværende tidspunkt uklart, om zoledronsyre forårsager

denne uregelmæssige hjerterytme, men du skal kontakte din læge, hvis du oplever sådanne symptomer, efter du har fået Zoledronsyre Hospira.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

Hævelse omkring øjnene, røde øjne, øjensmerter og øjenkløe eller lysfølsomme øjne.

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

Sig det til lægen, hvis du får øresmerter, udflåd fra øret og/eller betændelse i øret. Dette kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

Smerter i mund,og/eller kæbe, hævelse eller manglende sårheling i munden eller kæben, pus fra såret, følelseløshed eller en følelse af tunghed i kæben, eller løsnen af en tand; dette kan være tegn på knogleskade i kæben (osteonekrose). Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever sådanne symptomer, men du er i behandling med Zoledronsyre Hospira, eller efter at behandlingen er stoppet.

Nyreproblemer (fx nedsat mængde urin) kan forekomme. Din læge bør tage en blodprøve for at kontrollere din nyrefunktion før hver dosis Zoledronsyre Hospira. Det er vigtigt, at du drikker mindst 2 glas væske (fx vand), inden for et par timer før behandling med Zoledronsyre Hospira, som anvist af sundhedspersonalet.

Hvis du oplever nogen af ovenstående bivirkninger, skal du straks kontakte din læge.

Zoledronsyre Hospira kan også give andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

Feber

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

Hovedpine, svimmelhed, kvalme, opkastninger, diarré, muskelsmerter, knogle- og/eller ledsmerter, smerter i ryg, arme eller ben, influenzalignende symptomer (f.eks. træthed, kuldegysninger, led- og muskelsmerter), kuldegysninger, følelse af træthed og manglende interesse, svækkelse, smerter, sygdomsfølelse, hævelse og/eller smerte ved infusionsstedet.

Hos patienter med Pagets sygdom er symptomer på grund af lavt calciumindhold i blodet, f.eks. muskelkramper, følelseløshed eller en snurrende fornemmelse især omkring munden blevet rapporteret.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

Influenza, øvre luftvejsinfektioner, nedsat antal røde blodlegemer, appetitløshed, søvnløshed, søvnighed, hvilket kan medføre nedsat opmærksomhed, prikkende følelse eller følelseløshed, ekstrem træthed, rysten, midlertidig tab af bevidsthed, øjeninfektion eller irritation eller betændelse med smerter og rødme, følelse af snurren, forhøjet blodtryk, rødme, hoste, åndenød, maveproblemer, mavesmerter, forstoppelse, mundtørhed, halsbrand, hududslæt, voldsom svedtendens, kløe, rødmen af huden, smerter i nakken, stivhed i muskler, knogler og/eller led, hævede led, muskelkramper, skuldersmerter, smerter i brystmuskler og brystkasse, betændelse i led, muskelsvaghed, unormal nyrefunktionstest, hyppig vandladning, hævede hænder, ankler eller fødder, tørst, tandpine, smagsforstyrrelser.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

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. Lavt indhold af fosfat i blodet.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Alvorlige allergiske reaktioner inklusive svimmelhed og vejrtrækningsbesvær, hævelse hovedsageligt af ansigt og hals, lavt blodtryk, dehydrering sekundært til til akutfase reaktioner (symptomer som feber, opkastning og diarré efter behandlingen).

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Din læge, apoteket eller sygeplejersken ved, hvordan Zoledronsyre Hospira skal opbevares korrekt.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og flasken efter EXP.
- Den uåbnede flaske kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Efter åbning skal produktet bruges med det samme for at undgå mikrobeel forurening. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og forhold før brug brugerens ansvar og er normalt ikke mere end 24 timer ved 2°C - 8°C. Lad den afkølede opløsning få stuetemperatur før administration.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zoledronsyre Hospira 5 mg/100 ml infusionsopløsning indeholder:

- Aktivt stof: zoledronsyre. En pose med 100 ml opløsning indeholder 5 mg vandfri zoledronsyre (som monohydrat).
En ml opløsning indeholder 0,05 mg zoledronsyre (som monohydrat).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Zoledronsyre Hospira er en klar, farveløs opløsning. Den leveres i 100 ml plastikpose som en infusionsvæske klar til brug. Hver pakning indeholder en pose.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

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

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

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

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

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

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

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

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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

INFORMATION TIL LÆGER OG SUNDHEDSPERSONALE

Tilberedelse og administration af Zoledronsyre Hospira:

- Zoledronsyre Hospira er klar til brug.

Kun til engangsbrug. Ubrugt opløsning skal kasseres. Kun en klar opløsning, fri for partikler og misfarvning må benyttes. Zoledronsyre Hospira må ikke blandes eller gives intravenøst med andre lægemidler og skal gives gennem en separat infusionslange med en konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. Zoledronsyre Hospira må ikke komme i kontakt med calciumholdige opløsninger. Hvis opløsningen opbevares i køleskab, skal den tempereres til stuetemperatur inden administration. Aseptiske arbejdsmetoder skal følges ved tilberedelse af infusionen. Infusionen skal gennemføres i henhold til medicinsk standardpraksis.

Opbevaring af Zoledronsyre Hospira

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og posen efter EXP.
- Den uåbnede pose kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Efter åbning skal præparatet bruges straks for at undgå mikrobiel forurening. Hvis præparatet ikke bruges med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og – betingelser, som normalt ikke vil være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C. Opløsninger, som opbevares i køleskab, skal have stuetemperatur før administration.