

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning

Klar, 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 fremskredne maligniteter, som omfatter knoglerne.
- Behandling af voksne patienter med tumorinduceret hyperkalcæmi (TIH).

4.2 Dosering og administration

Zoledronsyre medac må kun ordineres og administreres til patienter af sundhedspersoner med erfaring i administration af intravenøse bisfosfonater. Patienter, der behandles med Zoledronsyre medac, skal have indlægssedlen og patientens memokort udleveret.

Dosering

Forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskredne maligniteter, som omfatter knoglerne

Voksne og ældre

Den anbefalede dosis til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskredne maligniteter, som omfatter knoglerne, er 4 mg zoledronsyre hver 3.-4. uge.

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

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

Nedsat nyrefunktion

TIH:

Behandling med zoledronsyre til TIH-patienter, som også har svært nedsat nyrefunktion, bør kun overvejes efter vurdering af risici og fordele ved behandlingen. I kliniske studier blev patienter med serum-kreatinin >400 µmol/l eller >4,5 mg/dl ekskluderet. Det er ikke nødvendigt at dosisjustere patienter med TIH og serum-kreatinin <400 µmol/l eller <4,5 mg/dl (se pkt. 4.4).

Forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskredne maligniteter, som omfatter knoglerne:

Når behandling med zoledronsyre påbegyndes hos patienter med myelomatose eller knoglemetastatisk skade fra faste tumorer, bør serum-kreatinin og kreatininclearance (CLcr) bestemmes. CLcr beregnes ud fra serum-kreatinin ved brug af Cockcroft-Gault-formlen. Zoledronsyre anbefales ikke til patienter, der før behandlingen påbegyndes, har svært nedsat nyrefunktion, som i denne population er defineret som CLcr <30 ml/min. I kliniske studier blev patienter med serum-kreatinin >265 µmol/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, administreres direkte uden nogen yderligere forberedelse. Til patienter med knoglemetastaser, der før behandlingen påbegyndes, har let til moderat nedsat nyrefunktion, som i denne population er defineret som CLcr 30–60 ml/min, anbefales den følgende dosis af zoledronsyre (se også pkt. 4.4).

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

*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 nedsat nyrefunktion forventes at give samme AUC, som er set hos patienter med kreatininclearance på 75 ml/min.

Efter påbegyndelse af behandling bør serum-kreatinin måles før hver dosis af zoledronsyre, og behandlingen bør 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 unormal kreatinin ved baseline (>1,4 mg/dl eller >124 µmol/l).

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Intravenøs anvendelse.

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, skal administreres 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 medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning (se pkt. ”Dosering” ovenfor samt pkt. 4.4).

Se Tabel 1 nedenfor, for tilberedning af nedsatte doser til patienter med en baseline på $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min. Udtag mængden af Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml opløsning, som angivet på flasken og erstat med en tilsvarende mængde sterilt natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske, opløsning, eller 5 % glucoseinjektionsvæske, opløsning.

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

Baseline kreatininclearance (ml/min)	Udtag følgende mængde af Zoledronsyre medac infusionsvæske, opløsning (ml)	Erstat med følgende volumen af steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller 5 % glucoseinjektionsvæske, opløsning (ml)	Tilpasset dosis (mg zoledronsyre i 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, må ikke blandes med andre infusionsvæsker og bør administreres som en enkelt intravenøs opløsning i en separat infusionslange.

Patienter skal holdes velhydrerede før og efter administration af zoledronsyre.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Før administration af zoledronsyre skal patienterne vurderes med henblik på at sikre, at 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 hypomagnesæmi forekommer, kan supplerende 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 aktivt stof, er tilgængelige for osteoporose-indikationer og behandling af Pagets knoglesygdom. Patienter, som behandles med Zoledronsyre medac, bør ikke samtidig behandles med sådanne lægemidler eller andre bisfosfonater, da den kombinerede virkning af disse stoffer er ukendt.

Nedsat nyrefunktion

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 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, omfatter dehydrering, allerede eksisterende nedsat nyrefunktion, adskillige cyklusser af zoledronsyre og andre bisfosfonater, såvel som brug af andre nefrotoksiske lægemidler. Selvom risikoen reduceres ved administration af 4 mg zoledronsyre over 15 minutter, kan der stadig opstå forværring af nyrefunktionen. Der er rapporteret forværring af nyrefunktion, progression til nyresvigt samt dialyse hos patienter efter indledende 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 påbegyndelse af behandling til patienter med knoglemetastaser og let til moderat nedsat nyrefunktion bør der anvendes lavere doser af zoledronsyre. Hos patienter, der har påvist forværret nyrefunktion under behandling, bør zoledronsyre tilbageholdes. Zoledronsyre medac bør kun genoptages, når serum-kreatinin igen er inden for 10 % af baseline. Behandling med Zoledronsyre medac bør genoptages med samme dosis, som blev givet før afbrydelse af behandlingen.

I betragtning af zoledronsyres potentielle indflydelse på nyrefunktionen, manglende kliniske sikkerhedsdata hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (i kliniske studier defineret som serum-kreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ hos patienter med TIH, og $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ hos patienter med henholdsvis cancer og knoglemetastaser) i forhold til baseline og kun begrænsede farmakokinetiske data hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ved baseline (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$) kan zoledronsyre ikke anbefales til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

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

Osteonekrose

Osteonekrose af kæberne

Osteonekrose af kæberne (Osteonecrosis of the jaw, ONJ) er blevet rapporteret med hyppigheden ikke almindelig i kliniske studier og efter markedsføring hos patienter, som modtog 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).

Behandlingsstart eller start på et nyt behandlingsforløb bør udskydes hos patienter med ikke helede åbne bløddelslæsioner i munden, undtagen i medicinske nødsituationer.

Et tandeftersyn med passende forebyggende tandbehandling og en individuel benefit-risk-vurdering anbefales før behandling med bisfosfonater hos patienter med flere samtidige risikofaktorer.

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

- Bisfosfonatets potens (øget risiko ved højpotente stoffer), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) og kumuleret dosis af bisfosfonat.
- Kræft, komorbide sygdomme (f.eks. anæmi, koagulopati, infektion), rygning.
- Samtidige behandlinger, kemoterapi, angiogenesehæmmere (se pkt. 4.5), stråleterapi af hals og hoved, kortikosteroider.
- Tandsygdom i anamnesen, dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, invasiv tandbehandling (f.eks. tandudtrækninger) og dårligt tilpassede tandproteser.

Alle patienter bør opfordres til at opretholde god oral hygiejne, få rutinemæssige tandeftersyn og straks rapportere alle orale symptomer, såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse, eller ikke helende sår eller udsivning under behandlingen med Zoledronsyre medac. Under behandling bør der kun udføres invasiv tandbehandling efter en nøje overvejelse, og de bør undgås tæt på administrationen 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 seponering af behandlingen med bisfosfonater reducerer risikoen for osteonekrose af kæberne.

Behandlingsplanen for patienter, der udvikler ONJ, bør udfærdiges i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller en kæbekirurg med erfaring i ONJ. Det bør overvejes at afbryde behandlingen med zoledronsyre midlertidigt, indtil tilstanden lindres, og de bidragende risikofaktorer om muligt reduceres.

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 medac.

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 bisfosfonater, herunder 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. En undergruppe havde tilbagevendende symptomer ved gentagen behandling med zoledronsyre eller med andre bisfosfonater.

Atypiske femurfrakturer

Der er rapporteret om atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer ved bisfosfonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte skrå 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, og nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende scanningskarakteristika 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 lårbensskaftet. 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 vurdering af fordele og risici.

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

Hypokalcæmi

Hypokalcæmi er blevet rapporteret hos patienter i behandling med zoledronsyre. Hjerterytmie og neurologiske bivirkninger (herunder kramper, hypæstesi og tetani) er blevet rapporteret sekundært til tilfælde af alvorlig hypokalcæmi. Der er blevet rapporteret alvorlige, hospitalskrævende tilfælde af hypokalcæmi. I nogle tilfælde er livstruende hypokalcæmi forekommet (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed, når zoledronsyre gives sammen med lægemidler, der vides at forårsage hypokalcæmi, da de kan have en synergistisk effekt, resulterende i svær hypokalcæmi (se pkt 4.5). Serumcalcium bør måles og hypokalcæmi korrigeres, inden zoledronsyre-behandling påbegyndes. Patienterne skal have tilstrækkeligt tilskud af calcium og vitamin D.

Natrium

Zoledronsyre medac indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I kliniske studier er zoledronsyre blevet administreret 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 formelle kliniske interaktionsstudier.

Der tilrådes forsigtighed, når bisfosfonater administreres sammen med aminoglykosider, calcitonin eller loop-diuretika, da disse stoffer kan have en additiv virkning og give et lavere serum-calcium-niveau 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 myelomatose 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 ingen tilstrækkelige data fra anvendelse af zoledronsyre til gravide kvinder. Dyreforsøg med zoledronsyre har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Zoledronsyre bør ikke anvendes under graviditeten. Kvinder i den fertile alder skal tilrådes at undgå at blive gravide.

Amning

Det er ukendt, om zoledronsyre udskilles i human mælk. Zoledronsyre er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bivirkninger såsom svimmelhed og somnolens kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der skal derfor udvises forsigtighed, når zoledronsyre anvendes, når der føres motorkøretøj og betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Inden for 3 dage efter administration 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 vigtige identificerede risici med zoledronsyre for de godkendte indikationer: Nedsat nyrefunktion, osteonekrose af kæberne, akut fasereaktion, hypokalcaemi, atrieflimren, anafylaksi, interstitiel lungesygdom. Hyppighederne for hver af disse identificerede risici er vist i Tabel 2.

Tabel med liste over bivirkninger

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

Tabel 2

Bivirkningerne er klassificeret under overskrifter om hyppighed, de hyppigste først, ved brug af den 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).

Blod og lymfesystem	Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden:	Anæmi Trombocytopeni, leukocytopeni Pancytopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig: Sjælden:	Overfølsomhedsreaktioner Angioneurotisk ødem
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig: Sjælden:	Angst, søvnforstyrrelser Konfusion
Nervesystemet	Almindelig: Ikke almindelig: Meget sjælden:	Hovedpine Svimmelhed, paræstesier, dysgeusi, hypæstesi, hyperæstesi, tremor, somnolens Kramper, hypæstesi og tetani (sekundært til hypokalcaemi)
Øjne	Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Meget sjælden:	Konjunktivitis Sløret syn, skleritis og orbital inflammation Uveitis Episkleritis
Hjerte	Ikke almindelig: Sjælden:	Hypertension, hypotension, atrieflimren, hypotension førende til synkope eller kredsløbssvigt Bradykardi, hjerterytmie (sekundært til hypokalcaemi)
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig: Sjælden:	Dyspnø, hoste, bronkokonstriktion 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 erytematøst og makuløst udslæt), øget svedtendens
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig:	Knoglesmerter, myalgi, artralgi, generaliserede smerter
Ikke almindelig:	Muskelspasmmer, osteonekrose af kæben
Meget sjælden:	Osteonekrose af øregangen (klasse-bivirkning for bisfosfonater) og andre anatomiske steder, inklusive femur og hofter
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, stivhed, utilpashed og hedeture)
Ikke almindelig:	Asteni, perifere ødemer, reaktioner ved injektionsstedet (inklusive smerter, irritation, hævelse, induration), brystsmerter, vægtøgning, anafylaktisk reaktion/shock, urticaria
Sjælden:	Arthritis og hævede led som symptomer på en akut fasereaktion
Undersøgelser	
Meget almindelig:	Hypofosfatæmi
Almindelig:	Øgninger i serum-kreatinin og serum-urea, hypokalcæmi
Ikke almindelig:	Hypomagnesæmi, hypokaliæmi
Sjælden:	Hyperkaliæmi, hypernatriæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat nyrefunktion

Der er rapporter om nedsat nyrefunktion i forbindelse med zoledronsyre. I en samlet analyse af sikkerhedsdata fra zoledronsyre-registreringsstudier vedrørende forebyggelse af knogle-relaterede hændelser hos patienter med fremskredne maligniteter, der involverer knoglerne, var hyppigheden af bivirkninger med relation til nedsat nyrefunktion, og som formodes at være relateret til zoledronsyre, følgende: 3,2 % ved myelomatose, 3,1 % ved prostatacancer, 4,3 % ved brystcancer og 3,2 % ved lunge- og andre faste tumorer. Faktorer, der kan øge risikoen for nedsat nyrefunktion, omfatter dehydrering, allerede eksisterende nedsat nyrefunktion, flere behandlingscykluser med zoledronsyre eller andre bisfosfonater, samt 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 indledende dosis og efter enkelt-dosis af 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Osteonekrose af kæberne

Tilfælde af osteonekrose i kæben er blevet rapporteret, overvejende hos cancerpatienter i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom Zoledronsyre medac (se pkt. 4.4). Mange af disse patienter fik også kemoterapi og kortikosteroider og viste tegn på lokal infektion inklusive

osteomyelitis. Størstedelen af rapporterne referer til cancerpatienter, som har fået trukket en tand ud eller har fået foretaget andre tandoperationer.

Atrieflimren

I et 3-års, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie, som evaluerede virkning og sikkerhed af zoledronsyre 5 mg én gang årligt versus placebo ved behandling af postmenopausal osteoporose (PMO), var den generelle forekomst af atrieflimren 2,5 % (96 ud af 3.862) og 1,9 % (75 ud af 3.852) hos patienter, som fik henholdsvis zoledronsyre 5 mg og placebo. Hyppigheden af atrieflimren som alvorlig uønsket 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 hos 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 omfatter 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 (sjælden hyppighed): Atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer (bisfosfonat klassevirkning).

Hypokalcæmi-relaterede bivirkninger

Hypokalcæmi er en vigtig, identificeret risiko ved zoledronsyre ved de godkendte indikationer. Baseret på evalueringen af både kliniske studier og tilfælde post-marketing er der tilstrækkelig evidens til at understøtte en sammenhæng mellem zoledronsyre-behandling og de rapporterede tilfælde af hypokalcæmi og den sekundære udvikling af hjertearytmi. Desuden er der en påviselig association mellem hypokalcæmi og de sekundære neurologiske bivirkninger, der er rapporteret i disse tilfælde, herunder kramper, hypæstesi og tetani (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Klinisk erfaring med akut overdosering af zoledronsyre er begrænset. Administration af utilsigtede doser op til 48 mg af zoledronsyre er blevet rapporteret. Patienter, som har fået højere doser end de anbefalede (se pkt. 4.2), bør derfor overvåges nøje, eftersom nedsat nyrefunktion (inklusive nyresvigt) og serum-elektrolyt-forstyrrelser (inklusive calcium, fosfor og magnesium) 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: Midler til behandling af knoglesygdomme, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08

Virkningsmekanisme

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 langvarige dyreforsøg inhiberer zoledronsyre knogleresorptionen uden negativ påvirkning af knogledannelse, knoglemineralisation eller knoglernes mekaniske egenskaber.

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Resultater fra kliniske studier vedrørende forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskredne maligniteter, som omfatter knoglerne

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 mediantiden til første SRE med >5 måneder og reducerede den årlige incidens af hændelser pr. patient - skeletal morbiditet. Analyser af gentagne hændelser viste en 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. Behandlingens virkning var mindre udtalt hos patienter med blastiske læsioner. Resultaterne for virkning kan ses i Tabel 3.

I et andet studie, der inkluderende andre solide tumorer end bryst- eller prostatacancer, reducerede zoledronsyre 4 mg signifikant andelen af patienter med SRE'er, forsinkede mediantiden til første SRE med >2 måneder og reducerede den skeletale morbiditetsrate. Analyser af multiple hændelser viste en risikoreduktion på 30,7 % i udviklingen af skeletrelaterede hændelser i zoledronsyre 4 mg-gruppen sammenlignet med placebo. Resultaterne for virkning kan ses i Tabel 4.

Tabel 3: Resultater for virkning (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 morbiditetsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-værdi	0,005		0,023		0,060	

Reduktion i risiko for multiple hændelser** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-værdi	0,002		NA		NA	

* Omfatter vertebrale og non-vertebrale frakturer

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

NR Ikke nået (Not Reached)

NA Ikke relevant (Not Applicable)

Tabel 4: Resultater for virkning (solide tumorer ud over 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 morbiditetsrate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-værdi	0,012		0,066		0,099	
Reduktion i risiko for multiple hændelser** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-værdi	0,003		NA		NA	

* Omfatter vertebrale og non-vertebrale frakturer

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

NR Ikke nået (Not Reached)

NA Ikke relevant (Not Applicable)

I et tredje randomiseret, dobbeltblindt fase III-studie blev zoledronsyre 4 mg eller 90 mg pamidronat administreret hver 3.-4. uge sammenlignet hos patienter med myelomatose eller brystcancer og mindst én knoglelæsion. Resultaterne viste, at zoledronsyre 4 mg havde sammenlignelig virkning med 90 mg pamidronat til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser (SRE'er). Analysen af multiple hændelser afslørede en signifikant risikoreduktion på 16 % hos patienter behandlet med zoledronsyre 4 mg sammenlignet med patienter behandlet med pamidronat. Resultaterne for virkning kan ses i Tabel 5.

Table 5: Resultater for virkning (patienter med brystcancer eller myelomatose)

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

* Omfatter vertebrale og non-vertebrale frakturer

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

NR Ikke nået (Not Reached)

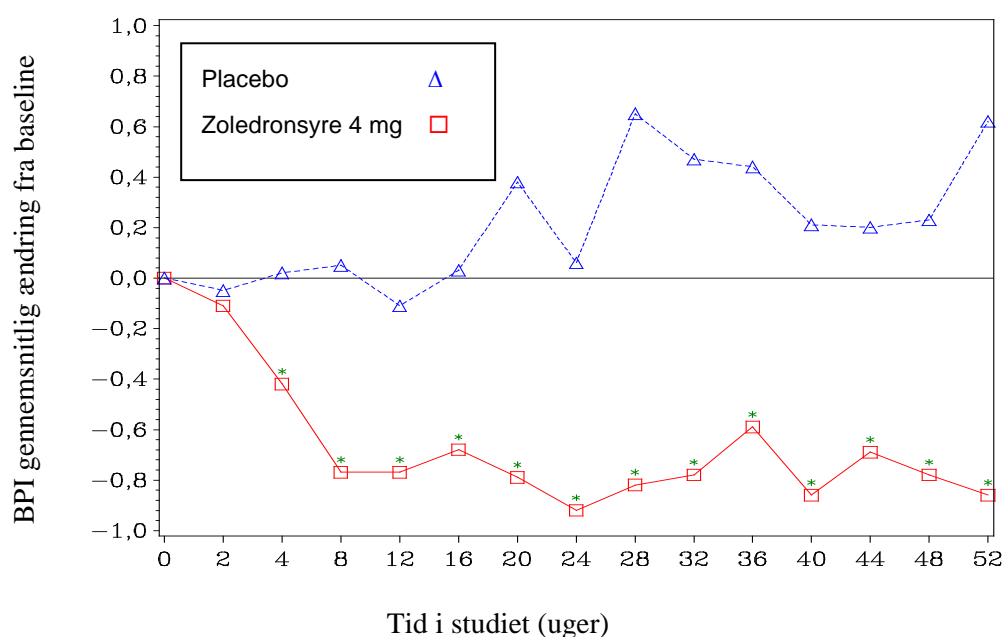
NA Ikke relevant (Not Applicable)

Zoledronsyre 4 mg blev også undersøgt i et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie hos 228 patienter med dokumenterede knoglemetastaser fra brystkræft, for at evaluere virkningen af 4 mg zoledronsyre på ratioen for forekomst af skeletrelaterede hændelser (SRE) beregnet som det totale antal af SRE'er (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 grupperne med zoledronsyre og placebo.

Forekomsten af SRE (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 placebogruppen ($p=0,003$). Mediantiden 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, sammenlignet med placebo (Figur 1). Smertescoringen 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 studier vedrørende behandling af TIH

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

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

Tabel 6: Andel af patienter med fuldt respons pr. dag i de kombinerede TIH-studier

	4. dag	7. dag	10. dag
Zoledronsyre 4 mg (N = 86)	45,3 % (p = 0,104)	82,6 % (p = 0,005)*	88,4 % (p = 0,002)*

Zoledronsyre 8 mg (N = 90)	55,6 % (p = 0,021)*	83,3 % (p = 0,010)*	86,7 % (p = 0,015)*
Pamidronat 90 mg (N = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
* p-værdier sammenlignet med pamidronat.			

Mediantid til normokalcæmi var 4 dage. Mediantid til recidiv (fornyset stigning af albuminkorrigeret serum-calcium $\geq 2,9$ 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 studier blev 69 patienter, som fik recidiv eller som var refraktære over for den indledende behandling (zoledronsyre 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg), genbehandlet med 8 mg zoledronsyre. Responsraten hos disse patienter var cirka 52 %. Idet disse patienter kun blev efterbehandlet med en dosis på 8 mg, er der ingen tilgængelige data som gør det muligt at sammenligne med en dosis på 4 mg zoledronsyre.

I kliniske studier udført hos patienter med tumorinduceret hyperkalcæmi (TIH), var den samlede sikkerhedsprofil mellem de tre behandlingsgrupper (zoledronsyre 4 og 8 mg og pamidronat 90 mg) sammenlignelige i art og alvorlighed.

Pædiatrisk population

Resultater fra kliniske studier af behandlingen for svær osteogenesis imperfecta hos pædiatriske patienter i alderen 1-17 år

Virningen af zoledronsyre givet intravenøst til behandling af pædiatriske patienter (i alderen 1-17 år) med svær osteogenesis imperfecta (type I, III og IV) blev sammenlignet med intravenøst administreret pamidronat i et internationalt, multicenter, randomiseret, open-label studie med henholdsvis 74 og 76 patienter i hver behandlingsgruppe. Behandlingsperioden i studiet 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 (op til en maksimal engangsdosis på op til 0,35 mg) hver 3. måned, og patienter i alderen 3-17 år fik 0,05 mg/kg zoledronsyre (i en maksimal engangsdosis på op til 0,83 mg) hver 3. måned. Der blev udført et forlænget studie 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 gennemført et års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudiet.

Undersøgelsens primære endepunkt var den procentuelle ændring i knoglemineralsk densitet (BMD) i lænderygsojlen efter 12 måneders behandling. De estimerede behandlingseffekter på BMD var ens, men studiedesignet var ikke robust nok til at etablere en non-inferiør virkning for zoledronsyre. Der sås i særdeleshed ikke noget klart bevis for virkning på forekomsten 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 *versus* 12 % og 5 % af pamidronatbehandlede patienter med svær osteogenesis imperfecta uanset sygdomstype og kausalitet. Samlet var incidensen af frakturer dog sammenlignelig for patienter behandlet med zoledronsyre og pamidronat: 43 % (32/74) *versus* 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 population, var sammenlignelig med tidligere observerede bivirkninger hos voksne med fremskredne maligniteter, 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

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

¹Bivirkninger med hyppigheder <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 fasereaktion, hypokalcæmi og uforklarlig takykardi, men forskellen aftog ved efterfølgende infusioner.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder zoledronsyre, i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi (TIH) og forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskredne maligniteter, som omfatter knoglerne (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Fordeling

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.

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 eliminationsfase med en terminal eliminationshalveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Der sås ingen akkumulering af zoledronsyre i plasma efter gentagne doser administreret hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og udskilles i uændret form gennem nyrerne. I løbet af de første 24 timer genfindes 39 ± 16 % af den administrerede 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/h uafhængigt af dosis og uanset køn, alder, race og legemsvægt. Forøgelse af infusionstiden fra 5 til 15 minutter forårsagede en 30 % nedgang i zoledronsyre koncentrationen ved afslutningen af infusionen, men havde ingen virkning på arealet under plasmakoncentrations- versus tidskurven.

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

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

Nedsat leverfunktion

Der eksisterer ingen farmakokinetiske data for zoledronsyre hos patienter med hyperkalcæmi eller patienter med nedsat leverfunktion. Zoledronsyre inhiberer ikke humane P450-enzymet *in vitro* og udviser ingen biotransformation, og i dyreforsøg blev <3 % af den administrerede dosis genfundet i fæces, hvilket antyder, at leverfunktionen ikke spiller en væsentlig rolle for zoledronsyres farmakokinetiske egenskaber.

Nedsat nyrefunktion

Den renale clearance af zoledronsyre korrelerer tydeligt med kreatininclearance, idet den renale clearance er ansvarlig for 75 ± 33 % af kreatininclearance, hvilket viser et gennemsnit på 84 ± 29 ml/min (varierende fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 undersøgte cancerpatienter. Populationsanalyser viste, at for en patient med en kreatininclearance på 20 ml/min (svært nedsat nyrefunktion) eller på 50 ml/min (moderat nedsat funktion), skulle den tilsvarende forventede clearance af zoledronsyre være henholdsvis 37 % eller 72 % af clearance hos en patient med en kreatininclearance på 84 ml/min. Der er kun begrænsede farmakokinetiske data vedrørende patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min).

Pædiatriske patienter

Begrænsede farmakokinetiske data hos børn med svær osteogenesis imperfecta indikerer, at zoledronsyres farmakokinetik hos børn i alderen 3-17 år er sammenlignelig med voksne ved samme mg/kg dosisniveau. Alder, vægt, køn og kreatininclearance synes ikke at have nogen virkning på systemisk eksponering over for 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 administreret subkutant til rotter og intravenøst til hunde i doser indtil 0,02 mg/kg dagligt i 4 uger. Subkutan administration af 0,001 mg/kg/dag til rotter og 0,005 mg/kg intravenøst en gang hver 2.-3. dag til hunde i op til 52 uger blev også fint tolereret.

Det mest almindelige resultat ved studier med gentagen administration var øget primær spongiosa i rørknoglernes 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 dyreforsøg med gentaget parenteral administration, men det kumulativt 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 gentagen administration af doser svarende til den højeste dosis af zoledronsyre beregnet til human terapi havde toksikologiske virkninger på andre organer, herunder mave-tarm-kanal, lever, milt og lunger, og på intravenøse injektionssteder.

Reproduktionstoksicitet

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

Mutagenicitet og karcinogent potentiale

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Natriumcitrat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

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 flaske: 3 år.

Efter første anbrud: Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist i 4 dage ved 2-8 °C og 25 °C

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er blevet påvist for glasflasker, infusionsslanger og -poser af polyethylen, polyvinylchlorid og polypropylen (fyldt med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller 5 % w/v glucoseinjektionsvæske, opløsning) i 96 timer ved 2-8 °C og 25 °C.

Efter første anbrud og fortynding: Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen fandt sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløs glasflaske af type I med en prop af halobutylgummi, der er overtrukket med fluorpolymer og et "flip-off" låg af aluminium.

Et hætteglas indeholder 100 ml opløsning.

Zoledronsyre medac leveres som pakninger, der indeholder 1 flaske, eller som multipakninger med 4 æsker, der hver indeholder 1 flaske. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Yderligere information om håndtering af Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, inklusive vejledning om forberedelse af nedsatte doser ved brug af flasken med Zoledronsyre medac, der er klar til brug, er angivet i pkt. 4.2.

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

Der må kun anvendes en klar opløsning uden synlige partikler og misfarvning.

Sundhedspersonalet rådes til ikke at smide ubrugt Zoledronsyre medac i afløbet.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03 august 2012.
Dato for seneste fornyelse: 28 april 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. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
D-22880 Wedel
Tyskland

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af 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 benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der implementeres et memokort til patienten angående osteonekrose i kæberne.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL 1 FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning

zoledronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En flaske indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, natriumcitrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning
1 flaske med 100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

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

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:
Læs indlægssedlen for opbevaringstiden for lægemidlet efter første anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/779/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

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

ÆSKE TIL 1 FLASKE SOM DEL AF EN MULTIPAKNING, DER INDEHOLDER 4 FLASKER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning

zoledronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 flaske indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, natriumcitrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.

1 flaske med 100 ml. Del af en multipakning, kan ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP:

Læs indlægssedlen for opbevaringstiden for lægemidlet efter første anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/779/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for krav om brailleskrift.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning

zoledronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En flaske indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, natriumcitrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.

100 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægsedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

**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

Må ikke nedfryses.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget for krav om brailleskrift.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**ETIKET PÅ MULTIPAKNINGER MED 4 FLASKER PAKKET I TRANSPARENT FOLIE
(INKLUSIVE "BLÅ BOKS")**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning

zoledronsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En flaske indeholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol, natriumcitrat, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.

Multipakning 4 x 1 flaske med 100 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

**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

Må ikke nedfryses.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/779/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for 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

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning

zoledronsyre

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

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

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Zoledronsyre medac er zoledronsyre, der tilhører en gruppe af stoffer, der kaldes 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 patienter, 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 medac

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

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

Du må ikke få Zoledronsyre medac

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Zoledronsyre medac, hvis du

- har eller har haft en **nyrelidelse**.
- har eller har haft **smerte, hævelse eller fornemmelse af følelseløshed** i kæben, følelsen af tyngde i kæben eller af løse tænder. Din læge kan anbefale en tandundersøgelse, før du starter behandlingen med Zoledronsyre medac.
- er under **tandlægebehandling** eller skal have en tandoperation. I så fald bør du fortælle tandlægen, at du er i behandling med Zoledronsyre medac og informer din læge om din tandlægebehandling.

Mens du er i behandling med Zoledronsyre medac, skal du opretholde god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få rutinemæssige tandeftersyn.

Kontakt straks lægen eller tandlægen, hvis du oplever problemer med munden eller tænderne, såsom løse tænder, smerter eller hævelse, eller ikke helende sår eller udsivning, da disse kan være symptomer på en tilstand, der kaldes osteonekrose i kæberne.

Patienter, som får kemoterapi og/eller strålebehandling, tager steroider, får foretaget tandoperation, ikke får rutinemæssig tandpleje, har sygdom i gummerne, ryger eller tidligere er blevet behandlet med en bisfosfonat (der anvendes til at behandle eller forebygge knoglesygdomme), kan have en større 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 medac. Uregelmæssig hjerterytme (hjerterytm), 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 medac. Du skal have tilstrækkeligt tilskud af calcium og vitamin D.

Patienter i alderen 65 år og derover

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

Brug af anden medicin sammen med Zoledronsyre medac

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

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

Graviditet og amning

Du bør ikke få Zoledronsyre medac, hvis du er gravid. Fortæl lægen, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er det.

Du må ikke få Zoledronsyre medac, hvis du ammer.

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Zoledronsyre medac indeholder natrium

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

3. Sådan skal du bruge Zoledronsyre medac

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

Hvor meget Zoledronsyre medac skal du have

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

Hvor ofte skal du have Zoledronsyre medac

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

Sådan gives Zoledronsyre medac

- Zoledronsyre medac administreres 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 medac

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

4. Bivirkninger

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

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

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- 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 personer

- Smerter i munden, tænder og/eller kæberne, hævelse eller ikke helende sår inde i munden eller kæben, udsivning, følelsesløshed eller følelsen af tyngde i kæberne eller løsningen af en tand. Disse symptomer kan være tegn på skade i kæbeknoglerne (osteonekrose). Fortæl det straks til din læge eller tandlæge, hvis du får sådanne symptomer under behandling med Zoledronsyre medac, eller efter behandlingen stoppes.
- 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 allergiske reaktioner: åndenød, hævelse hovedsageligt i ansigt og hals.

Sjælden: forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter

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

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

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

- Lavt fosfatindhold i blodet.

Almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- 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 personer

- Overfølsomhedsreaktioner.
- Lavt blodtryk.
- Brystsmerter.
- Hudreaktioner (rødme og hævelse) på infusionsstedet, udslæt, kløe.
- Forhøjet blodtryk, åndenød, svimmelhed, søvnforstyrrelser, smagsforstyrrelser, rysten, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i hænder eller fødder, diarré, 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 personer

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

Meget sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- 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, apotekpersonalet 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, apotekpersonalet eller sygeplejersken ved, hvordan Zoledronsyre medac skal opbevares korrekt (se punkt 6).

Efter anbrud bør Zoledronsyre medac infusionsvæske, opløsning fortrinsvis bruges straks. Hvis opløsningen ikke bruges straks, skal den opbevares i køleskab ved 2 °C - 8 °C.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zoledronsyre medac indeholder:

- Aktivt stof: zoledronsyre. En flaske indeholder 4 mg zoledronsyre.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, natriumcitrat, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Zoledronsyre medac leveres som infusionsvæske, opløsning, i 100 ml farveløs glasflaske (type 1) med gummipropper (halobutyl, overtrukne med fluorpolymer) og ”flip-off” låg af aluminium. En flaske indeholder 100 ml opløsning.

Zoledronsyre medac leveres i pakninger, der indeholder 1 flaske, eller multipakninger bestående af 4 pakninger, der hver indeholder 1 flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Andre informationskilder

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

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale

Tilberedelse og administration af Zoledronsyre medac

- Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 4 mg zoledronsyre i 100 ml infusionsvæske, opløsning, som er klar til brug hos patienter med normal nyrefunktion.
- Kun til engangsbrug. Al ubrugt opløsning bør bortskaffes. Kun klar opløsning uden synlige partikler og misfarvning må bruges. Aseptiske teknikker skal anvendes under tilberedning af infusionen.
- Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal infusionsvæske, opløsning, anvendes straks efter første anbrud. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Den afkølede opløsning skal derefter tilpasses stuetemperatur før administration.
- Opløsningen med zoledronsyre må ikke fortyndes yderligere eller blandes med andre infusionsopløsninger. Det administreres ved en enkelt intravenøs infusion over 15 minutter i en separat infusionsslange. Patienternes hydreringsstatus skal vurderes før og efter administrationen af Zoledronsyre medac for at sikre, de er tilstrækkeligt hydrerede.
- Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, kan anvendes straks uden yderligere tilberedning til patienter med normal nyrefunktion. Patienter med let 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. Udtag den angivne mængde af Zoledronsyre medac-opløsning fra flasken og erstat med en tilsvarende mængde steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller 5 % glucoseinjektionsvæske, opløsning.

Zoledronsyre medac koncentrat må ikke blandes med calciumholdige opløsninger eller andre opløsninger, der indeholder divalente kationer såsom lakteret Ringers væske.

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

Baseline kreatinin-clearance (ml/min)	Udtag følgende mængde af Zoledronsyre medac infusionsvæske, opløsning (ml)	Erstat med følgende volumen af steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller 5 % glucoseinjektionsvæske, opløsning (ml)	Tilpasset dosis (mg zoledronsyre i 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	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 nedsat nyrefunktion forventes at give samme AUC, som er set hos patienter med kreatininclearance på 75 ml/min.

- Studier med glasflasker samt flere typer infusionsposer og infusionsslanger af polyvinylchlorid, polyethylen og polypropylen (fyldt med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller 5 % w/v glucoseopløsning), viste ingen uforlidelighed med Zoledronsyre.
- Da der ikke foreligger data om forlideligheden af Zoledronsyre medac med andre intravenøst administrerede stoffer, må Zoledronsyre medac ikke blandes med andre lægemidler eller stoffer og bør altid administreres gennem en separat infusionslange.

Opbevaring

- Opbevar Zoledronsyre medac utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Zoledronsyre medac efter den udløbsdato, der står på flasken og æsken efter EXP.
- Den nyfremstillede Zoledronsyre medac infusionsopløsning skal helst anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør være i køleskab ved 2-8 °C.
- Den totale tidsperiode mellem fortynding, opbevaring i køleskab og afslutning af administration må ikke overskride 96 timer.
- Må ikke nedfryses.