

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En flaske med 100 ml oppløsning inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

1 ml oppløsning inneholder 0,04 mg zoledronsyre (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

- Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologiske frakturer, ryggmargskompresjon, bestråling eller kirurgisk behandling av skjelettmetastaser, eller tumorindusert hyperkalsemi) hos voksne pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet.
- Behandling av voksne pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zoledronsyre medac skal kun foreskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater. Pasienter som behandles med Zoledronsyre medac skal få med seg pakningsvedlegget og pasientkortet.

Dosering

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet

Voksne og eldre personer

Anbefalt dose til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet er 4 mg zoledronsyre hver 3. til 4. uke.

Pasienter bør også få oralt kalsiumtilskudd på 500 mg og 400 IE D-vitamin daglig.

Ved avgjørelsen om å behandle pasienter med skjelettmetastaser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, bør det tas i betraktning at behandlingseffekten inntreer først etter 2–3 måneder.

Behandling av TIH

Voksne og eldre personer

Anbefalt dose ved hyperkalsemi (albumin-korrigert serumkalsium $\geq 12,0$ mg/dl eller 3,0 mmol/l) er en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

TIH:

Behandling med zoledronsyre hos TIH-pasienter som samtidig har alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør kun vurderes etter en nytte-/risikovurdering av behandlingen. Pasienter med serumkreatinin > 400 µmol/l eller > 4,5 mg/dl ble ekskludert fra kliniske studier. Hos TIH-pasienter er det ikke nødvendig med dosejustering ved serumkreatinin < 400 µmol/l eller < 4,5 mg/dl (se pkt. 4.4).

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet:

Serumkreatinin og kreatininclearance (CL_{Cr}) bør bestemmes når behandling med zoledronsyre initieres hos pasienter med myelomatose eller metastatiske benlesjoner fra solide svulster. CL_{Cr} beregnes ut fra serumkreatinin ved å bruke Cockcroft-Gault-formelen. Zoledronsyre anbefales ikke hos pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er i denne gruppen definert som CL_{Cr} < 30 ml/minutt. Pasienter med serumkreatinin > 265 µmol/l eller > 3,0 mg/dl ble ekskludert i kliniske studier.

Zoledronsyre 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning, er klar til bruk. Det kreves ingen ytterligere tilberedning for pasienter med normal nyrefunksjon (definert som CL_{Cr} > 60 ml/minutt). Hos pasienter med benmetastaser og som samtidig har lett til moderat nedsatt nyrefunksjon før behandling (definert som CL_{Cr} 30–60 ml/minutt hos denne gruppen), anbefales følgende doser av zoledronsyre (se også pkt. 4.4):

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/minutt)	Anbefalt dose Zoledronsyre*
> 60	4,0 mg
50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3,0 mg*

*Doser er beregnet ut fra ønsket AUC på 0,66 (mg-timer / l) (CL_{Cr}=75 ml/minutt). De lavere dosene som er anbefalt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes å gi samme AUC som observert hos pasienter med kreatininclearance på 75 ml/minutt.

Etter at behandling er initiert bør serumkreatinin måles før hver dose zoledronsyre, og behandlingen bør holdes tilbake hvis nyrefunksjonen forverres. I de kliniske studiene ble forverring av nyrefunksjonen definert som følger:

- Hos pasienter med normal serumkreatinin ved behandlingsstart (< 1,4 mg/dl eller < 124 µmol/l), en økning på 0,5 mg/dl eller 44 µmol/l;
- Hos pasienter med unormal serumkreatinin ved behandlingsstart (> 1,4 mg/dl eller > 124 µmol/l), en økning på 1,0 mg/dl eller 88 µmol/l.

Kun når kreatininnivåene gikk tilbake, og lå innenfor en økning på 10 % av verdien ved behandlingsstart, ble zoledronsyre-behandlingen gjenopptatt i de kliniske studiene (se pkt. 4.4). Behandlingen med zoledronsyre bør gjenopptas med samme dose som før behandlingen ble avbrutt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av zoledronsyre hos barn i alderen 1 år til 17 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning, skal gis som én enkelt intravenøs infusjon. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter.

Zoledronsyre 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning, trenger ikke ytterligere fortykning hos pasienter med normal nyrefunksjon (definert som CL_{Cr} > 60 ml/minutt).

Redusert dosering av Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning anbefales for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. «Dosering» over og pkt. 4.4).

For tilberedning av reduserte doser til pasienter med $CL_{Cr} \leq 60$ ml/minutt ved behandlingsstart, se tabell 1 nedenfor. Fjern det angitte volumet Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml oppløsning fra flasken og erstatt dette med et tilsvarende volum steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller 5 % glukose injeksjonsvæske, oppløsning.

Tabell 1: Tilberedning av reduserte doser Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/minutt)	Fjern følgende mengde fra Zoledronsyre medac infusjonsvæske, oppløsning (ml)	Erstatt med følgende volum steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), eller 5 % glukoseoppløsning til injeksjon (ml)	Justert dose (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 infusjonsvæske, oppløsning, må ikke blandes med andre infusjonsoppløsninger og skal administreres som én enkelt infusjon i en separat infusjonslange.

Pasientene må være godt hydrert før og etter administrering av zoledronsyre.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre bisfosfonater eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Før administrering av zoledronsyre må pasientene vurderes for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.

Hos pasienter med risiko for hjertesvikt bør overhydrering unngås.

Hyperkalsemielaterte metabolske parametre, som serumnivået av kalsium, fosfat og magnesium, bør monitoreres nøye etter påbegynt behandling med zoledronsyre. Hvis hypokalsemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi oppstår, kan det være nødvendig med tilleggsbehandling i en kort periode. Pasienter med ubehandlet hyperkalsemi har som regel en viss grad av nedsatt nyrefunksjon. En nøye monitorering av nyrefunksjonen bør derfor vurderes.

Andre legemidler som inneholder zoledronsyre som virkestoff er tilgjengelige for osteoporoseindikasjoner og behandling av Pagets bensyktom. Pasienter som behandles med Zoledronsyre medac bør ikke behandles med slike legemidler samtidig eller noen andre bisfosfonater, siden effekten av å kombinere disse midlene er ukjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med TIH og symptomer på tydelig forverring av nyrefunksjonen, bør det vurderes nøye hvorvidt den potensielle fordelene med behandling med zoledronsyre oppveier mulig risiko.

Ved avgjørelsen om å behandle pasienter med benmetastaser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, bør det tas i betraktning at behandlingseffekten inntreffer etter 2–3 måneder.

Zoledronsyre har vært forbundet med tilfeller av nedsatt nyrefunksjon. Faktorer som kan øke risikoen for forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, gjentatte behandlinger med zoledronsyre 4 mg og andre bisfosfonater, samt bruk av andre nefrotoksiske legemidler. Selv om risikoen reduseres ved å administrere 4 mg zoledronsyre over 15 minutter, kan forverring av nyrefunksjonen fortsatt forekomme. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling til nyresvikt og dialyse har blitt rapportert hos pasienter etter oppstart eller etter en enkelt dose med 4 mg zoledronsyre. Økning i serumkreatinin kan også forekomme hos noen pasienter ved kronisk administrering av zoledronsyre med anbefalte doser til forebygging av skjelettrelaterte hendelser, men mindre hyppig.

Pasientens serumkreatinin bør bestemmes før hver dose zoledronsyre. Lavere doser zoledronsyre anbefales ved initiering av behandling hos pasienter med benmetastaser med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter som viser tegn til forverring av nyrefunksjonen i løpet av behandlingen, bør behandling med zoledronsyre holdes tilbake. Behandling med zoledronsyre bør kun gjenopptas når serumkreatinin igjen er innenfor en økning på 10 % av verdien ved behandlingsstart. Behandling med Zoledronsyre medac bør gjenopptas med den samme dosen som ble gitt før behandlingsavbruddet.

Tatt i betraktning den potensielle innvirkningen zoledronsyre har på nyrefunksjonen, mangel på kliniske sikkerhetsdata hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (i kliniske studier definert som serumkreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ hos pasienter med TIH og som $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ hos pasienter med kreft og benmetastaser), og kun begrensede farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/minutt}$), er bruk av zoledronsyre ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Siden kun begrensede kliniske data er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan det ikke gis spesifikke anbefalinger for denne pasientgruppen.

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven («osteonecrosis of the jaw», ONJ) er rapportert som mindre vanlig i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter som har fått zoledronsyre. Litteratur og erfaringer etter markedsføring tyder på en høyere frekvens med rapporter om ONJ ut fra tumortype (avansert brystkreft, myelomatose). En studie viste at ONJ forekom hyppigere hos pasienter med myelomatose sammenlignet med andre kreftformer (se pkt. 5.1).

Oppstart av behandling eller av en ny behandlingskur skal utsettes hos pasienter med ikke tilhelede, åpne bløtvevslesjoner i munnen, unntatt i akutsituasjoner. Hos pasienter med samtidige risikofaktorer bør tenner undersøkes og nødvendig forebyggende tannbehandling samt en individuell nytte-/risikovurdering anbefales før behandling med bisfosfonater.

Følgende risikofaktorer bør tas i betraktning ved vurdering av individuell risiko for utvikling av ONJ:

- Potens av bisfosfonater (høyere risiko for høypotente preparater), administrasjonsmåte (høyere risiko ved parenteral administrasjon) og kumulativ dose av bisfosfonat.
- Kreft, andre sykdomstilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking.
- Annen behandling: kjemoterapi, angiogenesehemmere (se pkt. 4.5), strålebehandling av hals og hode, kortikosteroider.
- Tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, peridontal sykdom, invasive tannbehandlinger (f.eks. tanntrekking) og dårlig tilpasset protese.

Under behandling med Zoledronsyre medac bør alle pasienter oppfordres til god munnhygiene og regelmessige tannlegekontroller samt til omgående å rapportere eventuelle munnsymptomer som løse tenner, smerter eller hevelser og sår som ikke tilheles eller som væsker. Invasive tannbehandlinger under behandling bør kun gjennomføres etter en grundig vurdering og unngås tett opptil administrasjon av zoledronsyre. Invasiv tannbehandling bør om mulig unngås hos slike pasienter under behandling med bisfosfonater. Tannkirurgi kan forverre tilstanden hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under behandling med bisfosfonater. Hos pasienter der tannbehandling er nødvendig foreligger det ingen data som antyder at seponering av bisfosfonatet reduserer risikoen for osteonekrose i kjeven.

Behandlingsplan for pasienter som utvikler ONJ skal bestemmes i tett samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med ekspertise innen ONJ.

Midlertidig avbrudd av zoledronsyrebehandling bør vurderes til tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer er redusert, hvis mulig.

Osteonekrose på andre anatomiske steder

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

I tillegg har det vært sporadiske rapporter av osteonekrose andre steder, inkludert hoften og lårbænen. Dette har hovedsakelig vært rapportert hos voksne kreftpasienter behandlet med Zoledronsyre medac.

Muskel- og skjelettsmerter

Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige, og i enkelte tilfeller funksjonsnedsettende smerter i ben, ledd og/eller i muskulatur hos pasienter som bruker bisfosfonater, inkludert zoledronsyre. Slike rapporter har imidlertid vært sjeldne. Tiden til symptomene inntraff varierte fra én dag til flere måneder etter behandlingsstart. De fleste pasientene opplevde lindring av symptomene etter at behandlingen ble avsluttet. En undergruppe fikk tilbakefall av symptomer når de gjenopptok behandlingen med zoledronsyre eller med et annet bisfosfonat.

Atypiske frakturer i lårbænen

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbænen er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbænen fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i låret eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbænebrudd. Frakturene er ofte bilaterale, og derfor bør lårbænen på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbænskraftet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbænen er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i låret, hoften eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbænebrudd.

Hypokalsemi

Hypokalsemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med zoledronsyre. Hjertearytmi og nevrologiske bivirkninger (inkludert kramper, hypoestesi og tetani) har blitt rapportert, sekundært til tilfeller av alvorlig hypokalsemi. Tilfeller av alvorlig hypokalsemi som krevde sykehusinnleggelse har blitt rapportert. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende (se pkt. 4.8).

Forsiktighet bør utvises når zoledronsyre gis sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypokalsemi, da de kan ha en synergistisk effekt som resulterer i alvorlig hypokalsemi (se pkt. 4.5). Kalsiumnivå i serum bør måles og hypokalsemi må korrigeres før start av behandling med zoledronsyre. Pasienter bør få tilstrekkelig tilskudd av kalsium og D-vitamin.

Natrium

Zoledronsyre medac inneholder mindre enn 1 mmol (23 g) natrium i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I kliniske studier ble zoledronsyre gitt samtidig med vanlig brukte legemidler mot kreft, diuretika, antibiotika og analgetika uten at det oppsto kliniske interaksjoner. Zoledronsyre viser ingen vesentlig binding til plasmaproteiner og hemmer ikke humane P450-enzymene *in vitro* (se pkt. 5.2), men ingen formelle kliniske interaksjonsstudier er blitt utført.

Forsiktighet bør utvises når bisfosfonater gis sammen med aminoglykosider, kalsitonin eller loop-diuretika siden disse legemidlene kan ha en additiv effekt som resulterer i et lavere serumkalsiumnivå i lengre perioder enn nødvendig (se pkt. 4.4).

Forsiktighet bør utvises når zoledronsyre brukes sammen med andre potensielt nefrotoksiske legemidler. En bør også være oppmerksom på mulig utvikling av hypomagnesemi under behandlingen.

Hos pasienter med myelomatose kan risikoen for svekket nyrefunksjon øke når zoledronsyre brukes i kombinasjon med talidomid.

Forsiktighet skal utvises når zoledronsyre gis sammen med antiangiogene legemidler, da en økt forekomst av ONJ er sett hos pasienter behandlet med disse legemidlene samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier med zoledronsyre hos dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Zoledronsyre skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner bør frarådes å bli gravide.

Amming

Det er ukjent om zoledronsyre blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Zoledronsyre er kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3)

Fertilitet

Zoledronsyre ble undersøkt hos rotter med tanke på potensielt uønskede effekter på fertilitet hos foreldre og F1-generasjon. Dette resulterte i uttalte farmakologiske effekter, vurdert relatert til preparatets hemming av skjelettets kalsiummetabolisme, noe som medførte periparturient hypokalsemi, en klasseeffekt ved bisfosfonater, dystoni og tidlig avslutning av studien. Disse resultatene forhindret derfor et endelig svar på hvilken effekt zoledronsyre har på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet og somnolens kan ha påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av zoledronsyre ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

En akuttfasereaksjon er rapportert i løpet av tre dager etter administrering av zoledronsyre. Symptomene omfatter skjelettsmerter, feber, fatigue, artralgi, myalgi, stivhet og artritt med påfølgende hevelse i leddene. Disse symptomene opphørte vanligvis i løpet av få dager (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

De viktigste identifiserte risikoer ved bruk av zoledronsyre ved godkjent indikasjon er: Nedsatt nyrefunksjon, osteonekrose i kjeven, akuttfasereaksjon, hypokalsemi, atrieflimmer, anafylaksi, interstitiell lungesykdom. Frekvensene for hver av disse identifiserte risikoene er vist i tabell 2.

Bivirkninger i tabellform

Følgende akkumulerte bivirkninger, gjengitt i tabell 2, er registrert i kliniske studier og rapporter etter markedsføring, hovedsakelig fra kronisk behandling med 4 mg zoledronsyre:

Tabell 2

Bivirkningene er angitt etter frekvens, der de mest vanlige er angitt først. Følgende inndeling er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	Anemi
Mindre vanlige:	Trombocytopeni, leukopeni
Sjeldne:	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	Overfølsomhetsreaksjon
Sjeldne:	Angionevrotisk ødem
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Angst, søvnforstyrrelser
Sjeldne:	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, tremor, somnolens
Svært sjeldne:	Kramper, hypoestesi og tetani (sekundært til hypokalsemi)
Øyesykdommer	
Vanlige:	Konjunktivitt
Mindre vanlige:	Tåkesyn, skleritt og orbital inflammasjon
Sjeldne:	Uveitt
Svært sjeldne:	Episkleritt
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Hypertensjon, hypotensjon, atrieflimmer, hypotensjon som medfører synkope eller sirkulatorisk kollaps
Sjeldne:	Bradykardi, hjertearytmi (sekundært til hypokalsemi)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste, bronkokonstriksjon
Sjeldne:	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	

Vanlige: Mindre vanlige:	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt Diaré, forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi, stomatitt, munntørhet
Hud- og underhudssykdommer Mindre vanlige:	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makuløst utslett), økt svetting
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Vanlige: Mindre vanlige: Svært sjeldne:	Bensmerte, myalgi, artralgi, generell smerte Muskelspaser, osteonekrose i kjeven Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater) og andre anatomiske steder inkludert lårben og hofte
Sykdommer i nyre og urinveier Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	Nedsatt nyrefunksjon Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri Ervervet Fanconis syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	Feber, influensalignende syndrom (inkludert utmattelse, frysninger, sykdomsfølelse og rødme) Asteni, perifert ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerte, irritasjon, hevelse, indurasjon), brystsmerte, vektøkning, anafylaktisk reaksjon/sjokk, urtikaria Artritt og hevelse i ledd som et symptom på en akuttfasereaksjon
Undersøkelser Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	Hypofosfatemi Økt kreatinin og urinsyre i blodet, hypokalsemi Hypomagnesemi, hypokalemi Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har blitt knyttet til rapporter om nedsatt nyrefunksjon. Det er gjort en samlet analyse av sikkerhetsdata fra zoledronsyres registreringsstudier for forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet. Analysen viste at hyppigheten av hendelser av nedsatt nyrefunksjon mistenkt relatert til zoledronsyre (bivirkninger) var som følger: myelomatose (3,2 %), prostatakraft (3,1 %), brystkreft (4,3 %), lungekreft og andre solide svulster (3,2 %). Faktorer som kan øke potensialet for en forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon, mange behandlingsrunder med zoledronsyre eller andre bisfosfonater og samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler eller bruk av kortere infusjonstid enn det som er anbefalt per i dag. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling av nyresvikt og dialyse er rapportert hos pasienter etter første dose eller etter én enkeltdose av 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven har blitt rapportert hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som Zoledronsyre medac (se pkt. 4.4). Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi og kortikosteroider og viste tegn til lokal infeksjon, inkludert osteomyelitt. De fleste tilfellene er rapportert hos kreftpasienter etter tanntrekking eller annen tannkirurgi.

Atrieflimmer

I en 3-årig, randomisert, dobbeltblind, kontrollert studie som evaluerte effekt og sikkerhet av 5 mg zoledronsyre gitt én gang årlig kontra placebo ved behandling av postmenopausal osteoporose (PMO),

var total forekomst av atrieflimmer 2,5 % (96 av 3862) og 1,9 % (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Forekomsten av alvorlige bivirkninger i form av atrieflimmer var 1,3 % (51 av 3862) og 0,6 % (22 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Ubalansen observert i denne studien har ikke blitt observert i andre kliniske studier med zoledronsyre, inkludert de med 4 mg zoledronsyre gitt til kreftpasienter hver 3. til 4. uke. Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer i denne ene kliniske studien er ukjent.

Akuttfasereaksjon

Denne bivirkningsreaksjonen omfatter en rekke symptomer som feber, myalgi, hodepine, smerter i ekstremitetene, kvalme, oppkast, diarè, artralgi og artritt med påfølgende hevelse i ledd. Symptomstart er ≤ 3 dager etter infusjon av zoledronsyre, og reaksjonen omtales også som «influenalignende» eller «post-dose»-symptomer.

Atypiske frakturer i lårbenet

Etter markedsføring har følgende bivirkninger blitt rapportert (frekvens sjelden): Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet (klassebivirkning for bisfosfonater).

Bivirkninger relatert til hypokalsemi

Hypokalsemi er identifisert som en betydelig risiko med zoledronsyre for de godkjente indikasjonene. En gjennomgang av data fra både kliniske studier og tilfeller etter markedsføring gir tilstrekkelige bevis for en sammenheng mellom zoledronsyre-behandling, den rapporterte hendelsen hypokalsemi og den sekundære utviklingen av hjertearytmi. Videre er det bevis for en sammenheng mellom hypokalsemi og sekundære nevrologiske hendelser rapportert i disse tilfellene, inkludert kramper, hypoestesi og tetani (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med akutt overdosering med zoledronsyre. Det er rapportert om feilbruk av zoledronsyre med doser på opptil 48 mg. Pasienter som har fått høyere doser enn anbefalt (se pkt. 4.2), bør overvåkes nøye fordi nedsatt nyrefunksjon (inkludert nyresvikt) og unormaliteter i serumelektrolytter (inkludert kalsium, fosfat og magnesium) har blitt observert. Hvis hypokalsemi oppstår, bør infusjon av kalsiumglukonat gis når det er klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08

Virkningsmekanisme

Zoledronsyre tilhører klassen bisfosfonater og virker hovedsakelig på ben. Det er en hemmer av osteoklastisk benresorpsjon.

Bisfosfonatenes selektive virkning på ben, er basert på deres høye affinitet til mineralisert ben, men den nøyaktige molekylære mekanismen som fører til hemmet osteoklastisk aktivitet er fortsatt uklart. I langtidsstudier hos dyr, hemmer zoledronsyre benresorpsjon uten skadelig virkning på bendannelse,

mineralisering eller benets mekaniske egenskaper.

I tillegg til å være en potent hemmer av benresorpsjon har zoledronsyre også flere antitumor-egenskaper som kan bidra til dens samlede effekt i behandling av metastatisk bensykdom. Følgende egenskaper er vist i prekliniske studier:

- *In vivo*: Hemming av osteoklastisk benresorpsjon som endrer mikromiljøet i benmargen, og gjør det mindre stimulerende for kreftcellenes vekst, anti-angiogen aktivitet og smertestillende aktivitet.
- *In vitro*: Hemming av osteoblastproliferasjon, direkte cytostatisk og pro-apoptotisk aktivitet på kreftcellene, synergistisk cytostatisk effekt med andre legemidler mot kreft, aktivitet som hindrer adhesjon/invasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Resultater fra kliniske studier ved forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet

Den første randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien sammenlignet 4 mg zoledronsyre med placebo med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med prostatakreft. Zoledronsyre 4 mg viste en signifikant reduksjon av andelen pasienter som opplevde minst én skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med mer enn 5 måneder, og redusert årlig insidens av hendelser per pasient – skjelettmorbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 36 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i 4 mg zoledronsyregruppen sammenlignet med placebo. Pasienter som fikk 4 mg zoledronsyre rapporterte mindre økning i smerter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo, og disse forskjellene var signifikante ved 3, 9, 21 og 24 måneder. Færre zoledronsyre 4 mg pasienter fikk patologiske frakturer. Behandlingseffekten var mindre uttalt hos pasienter med blastiske lesjoner. Effekresultater er vist i tabell 3.

I en annen studie, som inkluderte andre solide svulster enn bryst- eller prostatakreft, viste 4 mg zoledronsyre en signifikant reduksjon av andelen pasienter med en skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med mer enn 2 måneder, og redusert skjelettmorbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 30,7 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i 4 mg zoledronsyregruppen sammenlignet med placebogruppen. Effekresultater er vist i tabell 4.

Tabell 3: Effekresultater (prostatakreftpasienter som mottar hormonbehandling)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	Zoledronsyre 4 mg	Placebo	Zoledronsyre 4 mg	Placebo	Zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	38	49	17	25	26	33
p-verdi	0,028		0,052		0,119	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	488	321	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd	640
p-verdi	0,009		0,020		0,055	
Skjelettmorbiditetsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-verdi	0,005		0,023		0,060	

Risikoreduksjon i multiple hendelser** (%)	36	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,002		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Tabell 4: Effekteresultater (andre solide svulster enn bryst- eller prostatakreft)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	Zoledronsyre 4 mg	Placebo	Zoledronsyre 4 mg	Placebo	Zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	39	48	16	22	29	34
p-verdi	0,039		0,064		0,173	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	236	155	Ikke nådd	Ikke nådd	424	307
p-verdi	0,009		0,020		0,079	
Skjelettmorbiditetsrate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-verdi	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduksjon i multiple hendelser** (%)	30,7	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,003		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

I en tredje, randomisert, dobbeltblindet, fase III-studie ble 4 mg zoledronsyre eller 90 mg pamidronat hver 3. til 4. uke sammenlignet hos pasienter med myelomatose eller brystkreft med minst én skjeletlesjon. Resultatene viste at 4 mg zoledronsyre hadde sammenlignbar effekt med pamidronat 90 mg med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser. Analyser av multiple hendelser viste en signifikant risikoreduksjon på 16 % hos pasienter som ble behandlet med 4 mg zoledronsyre sammenlignet med pasienter som ble behandlet med pamidronat. Effekteresultatene er vist i tabell 5.

Tabell 5: Effekteresultater (pasienter med brystkreft og myelomatose)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	Zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg	Zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg	Zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	48	52	37	39	19	24
p-verdi	0,198		0,653		0,037	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	376	356	Ikke nådd	714	Ikke nådd	Ikke nådd
p-verdi	0,151		0,672		0,026	

Skjelettmorbiditets-Rate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-verdi	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduksjon i multiple hendelser** (%)	16	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,030		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

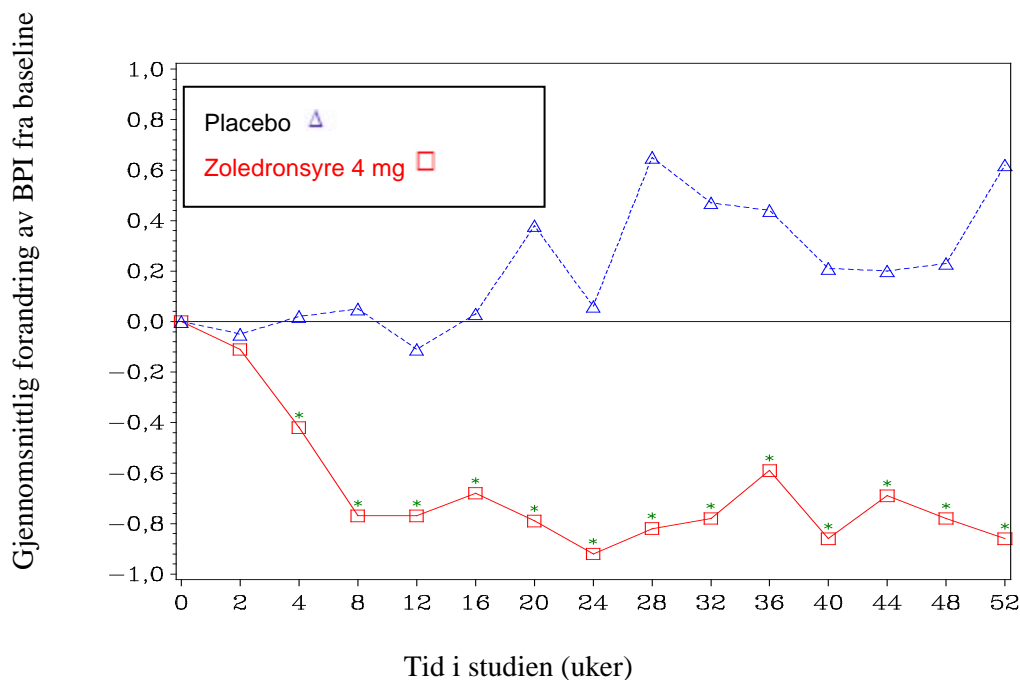
** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Zoledronsyre 4 mg ble også undersøkt i en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie hos 228 pasienter med påviste skjelettmetastaser fra brystkreft. Hensikten var å evaluere effekten av 4 mg zoledronsyre på rateratio for skjelettrelaterte hendelser, beregnet som totalt antall skjelettrelaterte hendelser (med unntak av hyperkalsemi og justert for tidligere frakturer) delt på den totale risikoperioden. Pasientene fikk enten 4 mg zoledronsyre eller placebo hver fjerde uke i ett år. Pasientene ble jevnt fordelt i zoledronsyre- og placebogruppene.

Forekomst av skjelettrelaterte hendelser (tilfeller/personår) var 0,628 for zoledronsyre og 1,096 for placebo. Andelen pasienter med minst én skjelettrelatert hendelse (med unntak av hyperkalsemi) var 29,8 % i zoledronsyregruppen vs. 49,6 % i placebogruppen (p=0,003). Median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen var ikke nådd ved studieslutt i zoledronsyregruppen, og var signifikant forlenget sammenlignet med placebo (p=0,007). I en analyse av multiple hendelser reduserte 4 mg zoledronsyre risikoen for skjelettrelaterte hendelser med 41 % (risikoratio=0,59, p=0,019) sammenlignet med placebo.

I zoledronsyregruppen ble det observert statistisk signifikant forbedring i smerte-score (ved bruk av «Brief Pain Inventory», BPI) etter 4 uker og ved alle påfølgende tidspunkter i løpet av studien sammenlignet med placebo (figur 1). Smerte-score for zoledronsyre var konsekvent under baseline, og som følge av denne smertereduksjonen ble det sett en tendens til reduksjon i analgetisk score.

Figur 1: Gjennomsnittlig forandring av BPI-score fra baseline. Statistisk signifikante forskjeller (*p<0,05) ved sammenlikning av behandlingene (4 mg zoledronsyre vs. placebo) er markert



CZOL446EUS122/SWOG-studien

Hovedmålet med denne observasjonsstudien var å estimere den kumulative insidensen av osteonekrose i kjeven (ONJ) etter 3 år hos kreftpasienter med benmetastaser som fikk zoledronsyre. Osteoklasthemmende behandling, annen kreftbehandling og tannpleie ble gitt når klinisk indisert for best mulig å representere akademisk og lokal pleie. Tannundersøkelse ved baseline var anbefalt, men ikke obligatorisk.

Blant de 3491 pasientene som kunne evalueres, ble det bekreftet 87 tilfeller av diagnosen ONJ. Den samlede estimerte kumulative insidensen av bekreftet ONJ etter 3 år var 2,8 % (95 % KI: 2,3-3,5 %). Ratene var 0,8 % ved år 1 og 2,0 % ved år 2. Raten for bekreftet ONJ etter 3 år var høyest for pasienter med myelomatose (4,3 %) og lavest for pasienter med brystkreft (2,4 %). Tilfeller med bekreftet ONJ var statistisk signifikant høyere hos pasienter med myelomatose ($p = 0,03$) enn for andre kreftformer kombinert.

Resultater fra kliniske studier ved behandling av TIH

Kliniske studier av tumorindusert hyperkalsemi (TIH), viste at effekten av zoledronsyre karakteriseres av en nedgang i serumkalsium og kalsiumutskillelse via urin. I dosebestemmende fase I-studier hos pasienter med lett til moderat tumorindusert hyperkalsemi (TIH), lå de effektive dosene som ble undersøkt i området rundt 1,2–2,5 mg.

For å vurdere effekten av 4 mg zoledronsyre i forhold til pamidronat 90 mg, ble resultatene fra to sentrale multisenterstudier hos pasienter med TIH kombinert i en forhåndsplanlagt analyse. Normalisering av korrigert serumkalsium var raskere ved dag 4 for 8 mg zoledronsyre og ved dag 7 for 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater ble observert:

Tabell 6: Andel av pasienter med komplett respons i de kombinerte TIH-studiene angitt etter dager

	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-verdier sammenlignet med pamidronat.

Mediantiden til normalt kalsiumnivå var 4 dager. Mediantiden til tilbakefall (ny økning i albumin-korrigert serumkalsium til $\geq 2,9$ mmol/l) var 30 til 40 dager hos pasienter behandlet med zoledronsyre mot 17 dager hos de som ble behandlet med pamidronat 90 mg (p -verdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to zoledronsyredosene.

I kliniske studier ble 69 pasienter, som enten fikk tilbakefall eller som var refraktære for den initielle behandlingen (zoledronsyre 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg), behandlet på nytt med 8 mg zoledronsyre. Responsraten hos disse pasientene var ca. 52 %. Da disse pasientene kun fikk gjentatt behandling med 8 mg dosen, finnes det ingen tilgjengelige data som gjør det mulig å sammenligne med 4 mg zoledronsyredosen.

I kliniske studier hos pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH), var den samlede sikkerhetsprofilen blant alle de tre behandlingsgruppene (zoledronsyre 4 og 8 mg og pamidronat 90 mg) lik i type og alvorlighetsgrad.

Pediatrik populasjon

Resultater fra kliniske studier på alvorlig osteogenesis imperfecta hos pediatriske pasienter fra 1 til 17 år

Effektene av intravenøs zoledronsyre på behandling av pediatriske pasienter (alder 1 til 17 år) med alvorlig osteogenesis imperfecta (type I, III og IV) ble sammenlignet med intravenøs pamidronat i en internasjonal, randomisert, åpen multisenter-studie med henholdsvis 74 og 76 pasienter i hver

behandlingsgruppe. Behandlingsperioden i studien var 12 måneder. Før behandlingen med studiemedisin var det en 4 til 9 ukers screeningperiode der vitamin D og kalsiumtilskudd ble tatt i minst 2 uker. I det kliniske programmet fikk pasienter fra 1 til < 3 år 0,025 mg/kg zoledronsyre (opptil maksimal enkeltdose på 0,35 mg) hver 3. måned, og pasienter fra 3 til 17 år fikk 0,05 mg/kg zoledronsyre (opptil maksimal enkeltdose på 0,83 mg) hver 3. måned. En forlengelsesstudie ble utført for å undersøke langtids generell og renal sikkerhet av zoledronsyre gitt én eller to ganger årlig i løpet av den 12 måneder lange forlengelsesfasen til barn som hadde fullført ett års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudien.

Det primære endepunktet i studien var prosentvis endring fra baseline i benmineraltettheten i lumbalregionen (BMD) etter 12 måneders behandling. Estimert behandlingseffekt på BMD var tilsvarende, men studiens design var ikke tilstrekkelig robust til å vise at zoledronsyre ikke hadde dårligere effekt. Spesielt for hyppighet av brudd eller smerte var det ingen klare holdepunkter for effekt. Bivirkningen brudd i lange rørknokler i underekstremitetene ble rapportert hos ca. 24 % (femur) og 14 % (tibia) av pasientene behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 12 % og 5 % av pasientene behandlet med pamidronat for alvorlig osteogenesis imperfecta uavhengig av sykdomstype og årsakssammenheng. Total hyppighet av brudd var sammenlignbar for pasienter behandlet med zoledronsyre og pasienter behandlet med pamidronat: 43 % (32/74) versus 41 % (31/76). Tolkning av risiko for brudd vanskeligjøres ved at brudd er en vanlig hendelse hos pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta som en del av sykdommen.

Typen bivirkninger sett hos denne pasientgruppen tilsvarte de som tidligere er sett hos voksne med fremskredne maligniteter som involverer bein (se pkt. 4.8). Bivirkningene er angitt etter frekvens i tabell 7. Følgende inndeling er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 7: Bivirkninger observert hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta¹

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Takykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Nasofaryngitt
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme
Vanlige:	Abdominal smerte
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, artralgi, smerte i muskler og skjelett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Feber, tretthet
Vanlige:	Akutfasereaksjon, smerte
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Hypokalsemi
Vanlige:	Hypofosfatemi

¹ Bivirkninger med en hyppighet på $< 5\%$ ble vurdert medisinsk og det ble vist at disse tilfellene er i overensstemmelse med den veletablerte sikkerhetsprofilen til zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta ser det ut som zoledronsyre er forbundet med en større risiko for akutfasereaksjon, hypokalsemi og uforklarlig takykardi sammenlignet med pamidronat, men denne forskjellen minsket ved gjentatte infusjoner.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen

til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for indikasjonene behandling av tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Doser på 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre gitt som enkle og gjentatte 5 og 15 minutters infusjoner til 64 pasienter med benmetastaser, ga følgende dose-uavhengige farmakokinetiske data.

Distribusjon

Etter å ha igangsatt infusjon av zoledronsyre økte plasmakonsentrasjonene av zoledronsyre raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon ble oppnådd i slutten av infusjonsperioden, etterfulgt av et raskt fall til < 10 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 4 timer og til < 1 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 24 timer, med en påfølgende lang periode av svært lav konsentrasjon som ikke oversteg 0,1 % av maksimal plasmakonsentrasjon før den andre infusjonen av zoledronsyre på dag 28.

Eliminasjon

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en trefaset prosess: Rask bifasisk eliminering fra systemisk sirkulasjon, med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer, etterfulgt av en lang eliminasjonsfase med en terminal halveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Det var ingen akkumulering av zoledronsyre i plasma etter gjentatte doser gitt hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og utskilles i uendret form via nyrene. I løpet av de første 24 timene, blir 39 ± 16 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten hovedsakelig er bundet til benvev. Resten frigis svært langsomt fra benvevet tilbake til den systemiske sirkulasjonen og utskilles via nyrene. Total clearance fra kroppen er $5,04 \pm 2,5$ l/time, uavhengig av dosen, og upåvirket av kjønn, alder, rase og kroppsvekt. En økning i infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket en 30 % nedgang i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon kontra tid.

Som for andre bisfosfonater, var det stor variasjon mellom pasientene mht de farmakokinetiske parametrene av zoledronsyre.

I en *in vitro*-studie viste zoledronsyre lav affinitet til de cellulære humane blodkomponentene med en gjennomsnittlig blod til plasma-konsentrasjonsratio på 0,59 i et konsentrasjonsintervall fra 30 ng/ml til 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindingen er lav, med den ubundne fraksjonen varierende fra 60 % ved 2 ng/ml til 77 % ved 2000 ng/ml zoledronsyre.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ingen farmakokinetiske data på zoledronsyre er tilgjengelige hos pasienter med hyperkalsemi eller hos pasienter med svekket leverfunksjon. Zoledronsyre hemmer ikke humane P450-enzymene *in vitro*, omdannes ikke og i dyrestudier ble < 3 % av administrert dose gjenfunnet i fæces, noe som tyder på at leverfunksjonen ikke har noen relevant rolle i farmakokinetikken til zoledronsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

Den renale clearance av zoledronsyre var korrelert til kreatininclearance. Renal clearance utgjorde 75 ± 33 % av total kreatininclearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/minutt (varierte fra 22 til 143 ml/minutt) hos de 64 kreftpasientene som ble studert. Populasjonsanalyser viste at for pasienter med kreatininclearance på 20 ml/minutt (alvorlig nedsatt nyrefunksjon), eller 50 ml/minutt (moderat nedsatt nyrefunksjon), vil den forventede clearance av zoledronsyre bli henholdsvis 37 % eller 72 % i forhold til det en pasient med en kreatininclearance på 84 ml/minutt har. Kun begrensede

farmakokinetiske data er tilgjengelige for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt).

Pediatrike pasienter

Begrensede farmakokinetiske data for barn med alvorlig osteogenesis imperfecta tyder på at farmakokinetikken til zoledronsyre hos barn fra 3 til 17 år tilsvarer farmakokinetikken for voksne ved samme dosenivå (mg/kg). Alder, kroppsvekt, kjønn og kreatininclearance synes ikke å ha noen effekt på systemisk eksponering for zoledronsyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Den høyeste ikke-letale intravenøse enkeltdosen var 10 mg/kg kroppsvekt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotter.

Subkronisk og kronisk toksisitet

Zoledronsyre var godt tolerert etter subkutan administrering hos rotter og intravenøs administrering hos hunder i doser opptil 0,02 mg/kg daglig i 4 uker. Administrering av 0,001 mg/kg/døgn subkutan hos rotter og 0,005 mg/kg intravenøst én gang hver 2–3. dag hos hunder i opptil 52 uker, ble også godt tolerert.

Det mest vanlige funn i studier med gjentatt dosering var økt primær spongiosa i metafysene på lange rørknokler hos dyr i vekst. Dette funnet reflekterer substansens farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Sikkerhetsmarginene i forhold til nyrepåvirkning i langtidsstudier med gjentatte parenterale doser hos dyr var små, men de kumulative «no adverse event levels» (NOAELs) i studier med enkeltdoser (1,6 mg/kg) og gjentatte doser i opptil én måned (0,06–0,6 mg/kg/døgn), indikerte ikke nyrepåvirkning ved doser som var ekvivalente eller høyere enn den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose. Gjentatt langtidsbehandling ved doser som innbefattet den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose med zoledronsyre, ga toksikologiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus, lever, milt, og lunger, samt ved det intravenøse injeksjonsstedet.

Reproduksjonstoksitet

Zoledronsyre var teratogen hos rotte ved subkutane doser $\geq 0,2$ mg/kg. Selv om det ikke ble observert teratogen eller føtotoksisk effekt hos kanin, ble det påvist maternal toksisk effekt. Dystoki ble observert hos rotter ved den laveste dosen (0,01 mg/kg kroppsvekt).

Mutagenitet og karsinogent potensiale

Zoledronsyre var ikke mutagen i de utførte mutagenitetstestene, og karsinogentester ga ingen holdepunkter for karsinogent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol
Natriumsitrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke komme i kontakt med noen typer oppløsninger som inneholder kalsium, og det skal ikke blandes med eller gis intravenøst sammen med noen andre legemidler i den samme infusjonsslangen.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske: 3 år.

Etter anbrudd: Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter fortyning er påvist i 4 dager ved 2–8 °C og 25 °C.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist for glassflasker, polyetylen, polyvinylklorid og polypropylen-infusjonsslanger og infusjonsposer (fylt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % w/v glukoseoppløsning) i 96 timer ved 2–8 °C og 25 °C.

Etter åpning og fortyning: Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes omgående. Dersom det ikke brukes omgående er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2–8 °C hvis ikke fortyning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen med legemidlet, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløs glassflaske av type I med fluorpolymerbelagt halobutyl-gummipropp med flipplukk av aluminium.

Hvert hetteglass inneholder 100 mg oppløsning.

Zoledronsyre medac leveres i pakninger som inneholder 1 flaske, eller multipakninger med 4 kartonger, hver av disse inneholder 1 flaske. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ytterligere informasjon om håndtering av Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning, inkludert informasjon om tilberedning av reduserte doser ved hjelp av flaske med ferdigblandet Zoledronsyre medac oppløsning, finnes i pkt. 4.2.

Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen. Kun til engangsbruk.

Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

Helsepersonell rådes til å ikke tømme ubrukt Zoledronsyre medac i det lokale kloakkanlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/779/004

EU/1/12/779/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2012-08-03

Dato for siste fornyelse: 2017-04-28

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for implementering av et pasientkort vedrørende osteonekrose i kjeven.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL 1 FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning.

1 flaske med 100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

Les pakningsvedlegget for holdbarhet av legemidlet etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/779/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE (UTEN «BLUE BOX»)
ESKE TIL 1 FLASKE SOM DEL AV MULTIPAKNING BESTÅENDE AV 4 FLASKER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning.

1 flaske med 100 ml. Del av multipakning. Skal ikke selges hver for seg.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Les pakningsvedlegget for holdbarhet av legemidlet etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/779/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

1 ml oppløsning inneholder 0,04 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning.

100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ MULTIPAKNINGER MED 4 FLASKER PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE (INKLUDERT «BLUE BOX»)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning.

Multipakning: 4 x 1 flaske med 100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/779/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zoledronsyre medac er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zoledronsyre medac
3. Hvordan du bruker Zoledronsyre medac
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zoledronsyre medac
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zoledronsyre medac er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Zoledronsyre medac er zoledronsyre som tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Zoledronsyre virker ved å feste seg til ben og senke hastigheten av benomsetningen. Det brukes:

- **for å forhindre skjelettkomplikasjoner**, f.eks. brudd hos voksne pasienter med skjelettmetastaser (spredning av kreft fra det stedet kreften opprinnelig oppstod til skjelettet).
- **for å redusere mengden kalsium** i blodet hos voksne pasienter når det er for høyt på grunn av en svulst. Svulster kan påvirke normal benomsetning på en slik måte at større mengder kalsium frigis fra ben. Denne tilstanden kalles tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

2. Hva du må vite før du bruker Zoledronsyre medac

Følg alle instruksjoner fra legen din nøye.

Legen din vil ta blodprøver før du starter behandling med Zoledronsyre medac, og vil regelmessig sjekke din respons på behandlingen.

Du bør ikke få Zoledronsyre medac

- dersom du ammer.
- dersom du er allergisk overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater (den gruppen legemidler som Zoledronsyre medac tilhører) eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Zoledronsyre medac dersom du:

- har eller har hatt **nyreproblemer**.
- har eller har hatt **smarter, hevelse eller nummenhet** i kjeven, en følelse av tung kjeve, eller hvis en tann har løsnet. Legen din kan anbefale at tennene undersøkes før du starter med behandling med Zoledronsyre medac.
- får **tannbehandling** eller skal gjennomgå en tannoperasjon, si ifra til tannlegen din at du behandles med Zoledronsyre medac, og informer legen din om tannbehandlingen.

Mens du behandles med Zoledronsyre medac skal du sørge for god munnhygiene (inkludert regelmessig tannpuss) og gå til regelmessige tannlegekontroller.

Kontakt legen og tannlegen din omgående dersom du får problemer med munnen eller tennene, som løse tenner, smerter eller hevelser og sår som ikke gror eller som avgir puss (væsker), da dette kan være tegn på en tilstand som kalles osteonekrose i kjeven.

Pasienter som får kjemoterapi og/eller strålebehandling, som bruker steroider, som gjennomgår en tannoperasjon, som ikke får regelmessig tannpleie, som har tannkjøttsykdom, som røyker eller som tidligere har fått behandling med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forhindre skjelettlidelser), kan ha høyere risiko for å få osteonekrose i kjeven.

Lave nivåer av kalsium i blodet (hypokalsemi), som noen ganger fører til muskelkramper, tørr hud, brennende følelse, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med zoledronsyre. Uregelmessig hjerterytme (hjertearytmi), anfall, spasmer og rykninger (tetani) har blitt rapportert som en følge av alvorlig hypokalsemi. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende. Informer legen din umiddelbart dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du har hypokalsemi fra før, må det korrigeres før du tar første dose med Zoledronsyre medac. Du vil bli gitt tilstrekkelig kalsium- og D-vitamintilskudd.

Pasienter fra 65 år

Zoledronsyre medac kan gis til eldre fra 65 år og oppover. Det er ingenting som tyder på at det bør tas ekstra forsiktighetsregler.

Barn og ungdom

Bruk av Zoledronsyre medac er ikke anbefalt hos ungdom og barn under 18 år.

Andre legemidler og Zoledronsyre medac

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du sier ifra til legen dersom du også bruker:

- Aminoglykosider (legemidler brukt til behandling av alvorlige infeksjoner), kalsitonin (en type legemiddel som brukes til å behandle postmenopausal osteoporose og hyperkalsemi), loop-diuretika (en type legemiddel til å behandle høyt blodtrykk eller ødem) eller andre kalsiumsenkende legemidler, siden kombinasjonen av disse med bisfosfonater kan medføre at kalsiummengden i blodet blir for lav.
- Talidomid (et legemiddel som brukes for å behandle viss typer blodkreft som involverer skjelettet) eller andre legemidler som kan skade nyrene.
- Andre legemidler som også inneholder zoledronsyre og som brukes ved behandling av osteoporose og andre sykdommer i skjelett som ikke skyldes kreft, eller et annet bisfosfonat, siden de kombinerte effektene av å ta disse legemidlene sammen med Zoledronsyre medac er ukjent.
- Antiangiogene legemidler (brukt i kreftbehandling), da kombinasjonen av disse med zoledronsyre er blitt forbundet med økt risiko for vevsdød (osteonekrose) i kjevebenet.

Graviditet og amming

Du bør ikke bruke Zoledronsyre medac hvis du er gravid. Fortell legen din hvis du er, eller tror du er gravid.

Du må ikke bruke Zoledronsyre medac hvis du ammer.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Det har vært sjeldne tilfeller av døsighet og søvnighet ved bruk av zoledronsyre. Du bør derfor være forsiktig når du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppgaver som krever stor oppmerksomhet.

Zoledronsyre medac inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Zoledronsyre medac

- Zoledronsyre medac skal kun gis av helsepersonell som er opplært i administrering av intravenøse bisfosfonater f.eks. via en blodåre (vene).
- Legen vil anbefale at du drikker nok vann før hver behandling for å bidra til å forhindre uttørking.
- Følg nøye alle andre instruksjoner gitt av legen din, apoteket eller sykepleier.

Hvor mye Zoledronsyre medac gis

- Den vanlige enkeltdosen er 4 mg.
- Hvis du har nyreproblemer, vil legen gi deg en lavere dose avhengig av alvorlighetsgraden av ditt nyreproblem.

Hvor ofte vil du få Zoledronsyre medac

- Hvis du får forebyggende behandling mot skjelettkomplikasjoner grunnet skjelettmastaser, vil du motta én infusjon av Zoledronsyre medac hver tredje til fjerde uke.
- Hvis du behandles for å redusere mengden kalsium i blodet ditt, vil du vanligvis bare få én infusjon med Zoledronsyre medac.

Hvordan Zoledronsyre medac gis

- Zoledronsyre medac gis som et drypp (infusjon) i en blodåre (vene), og infusjonen vil vare i minst 15 minutter. Zoledronsyre medac bør gis alene i en separat infusjonslange.

Pasienter som ikke har for høyt kalsiuminnhold i blodet vil få foreskrevet daglig tilskudd av kalsium og D-vitamin.

Dersom du har fått for mye av Zoledronsyre medac

Dersom du har fått doser som er høyere enn det som er anbefalt, må du kontrolleres nøye av legen din. Dette er fordi du kan få unormale verdier av salter i blodet ditt (f.eks. unormale nivåer av kalsium, fosfat og magnesium) og/eller endringer i nyrefunksjonen, inkludert alvorlig svekkelse av nyrefunksjonen. Dersom kalsiumnivået ditt synker og blir for lavt, kan du måtte få tilført kalsium ved infusjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De mest vanlige bivirkningene er som regel milde og vil sannsynligvis forsvinne etter kort tid.

Du må umiddelbart ta kontakt med legen din dersom følgende alvorlige bivirkninger oppstår:

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslås vanligvis av legen din ved hjelp av spesifikke blodprøver).
- Lavt kalsiumnivå i blodet.

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- Smerter i munnen, tenner og/eller kjeven, hevelser eller sår som ikke gror i munnhulen eller kjeven, pussdannelse, nummenhet eller en følelse av tung kjeve, eller en tann som løsner. Dette kan være tegn på benskader i kjeven (osteonekrose). Informer legen og tannlegen din umiddelbart dersom du opplever slike symptomer mens du behandles med Zoledronsyre medac

- eller etter at behandlingen er avsluttet.
- Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) har blitt sett hos pasienter som får zoledronsyre mot postmenopausal osteoporose. Det er foreløpig uklart om zoledronsyre forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må si ifra til legen din dersom du opplever slike symptomer etter at du har fått zoledronsyre.
- Kraftig allergisk reaksjon: kortpustethet, hevelser (hovedsakelig i ansikt og hals).

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- Som en følge av lave kalsiumverdier: uregelmessig hjerterytme (hjerterytmie; som en følge av hypokalsemi).
- En nyrefunksjons-sykdom som kalles Fanconis syndrom (din lege kan normalt fastslå dette med visse urinprøver).

Svært sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer

- Som en følge av lave kalsiumverdier: anfall, nummenhet og tetani (som en følge av hypokalsemi).
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- Osteonekrose har også svært sjeldent blitt sett på andre ben enn kjeven, spesielt hofte eller lår. Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever symptomer som begynnelse eller forverring av verk, smerte eller stivhet samtidig som du blir behandlet med Zoledronsyre medac eller etter at behandlingen er avsluttet.

Du må gi beskjed til legen din så snart som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- Lavt fosfatnivå i blodet.

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Hodepine og influensaliknende sykdomsbilde med feber, tretthet, svakhet, søvnighet, frysninger og ben-, ledd- og/eller muskelsmerter. I de fleste tilfellene er det ikke nødvendig med noen spesiell behandling og symptomene forsvinner etter kort tid (noen timer eller dager).
- Mage-tarmreaksjoner som kvalme og oppkast, samt tap av matlyst.
- Øyekatarr.
- Lavt nivå av røde blodceller (anemi).

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- Overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner).
- Lavt blodtrykk.
- Brystsmerte.
- Hudreaksjoner (rødhet og hevelse) på infusjonsstedet, utslett, kløe.
- Høyt blodtrykk, kortpustethet, svimmelhet, søvnforstyrrelser, smaksforstyrrelser, skjelving, kriblende følelse eller nummenhet i hender eller føtter, diaré, magesmerter, munntørrhet.
- Lavt antall hvite blodceller og blodplater.
- Lavt nivå av magnesium og kalium i blodet. Legen din vil følge opp dette og ta nødvendige forholdsregler.
- Vektøkning.
- Økt svetting.
- Søvnighet.
- Tåkesyn, rennende øyne, lysfølsomhet (øyne).
- Plutselig kuldefølelse med besvimelse, svakhet eller kollaps.
- Pusteproblemer med hvesing eller hosting.
- Elveblest.

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- Langsom hjerterytme.
- Forrvirrig.
- Uvanlige brudd i lårbenet kan oppstå i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter som har vært behandlet for osteoporose lenge. Ta kontakt med legen din dersom du merker smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken siden dette kan være tidlige tegn på et mulig lårbensbrudd.
- Interstitial lungesykdom (inflammasjon i vevet rundt luftsekkene i lungene).
- Influensalignende symptomer inkludert leddgikt (artritt) og hevelse i leddene.
- Smertefull rødhet og/eller hevelse av øyet.

Svært sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer

- Besviming som følge av lavt blodtrykk.
- Kraftige smerter i ben, ledd og/eller muskler, som av og til reduserer funksjon og bevegelighet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zoledronsyre medac

Legen din, apoteket eller sykepleier vet hvordan Zoledronsyre medac skal oppbevares (se avsnitt 6).

Etter første åpning skal Zoledronsyre medac infusjonsvæske, oppløsning fortrinnsvis anvendes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke anvendes umiddelbart, bør den lagres i kjøleskap ved 2–8 °C.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**Sammensetning av Zoledronsyre medac**

- Virkestoff er zoledronsyre. Én flaske inneholder 4 mg zoledronsyre.
- Andre innholdsstoffer er: mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zoledronsyre medac ser ut og innholdet i pakningen

Zoledronsyre medac leveres som infusjonsvæske, oppløsning i en 100 ml fargeløs glassflaske (type I) med gummipropp (halobutyl, fluorpolymerbelagt) og flipplokk av aluminium. Én flaske inneholder 100 ml oppløsning.

Zoledronsyre medac leveres som pakninger som inneholder 1 flaske eller multipakninger med 4 pakninger, hver med 1 flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Hvordan tilberede og administrere Zoledronsyre medac

- Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 4 mg zoledronsyre i 100 ml infusjonsvæske, oppløsning, som er klar til bruk hos pasienter med normal nyrefunksjon.
- Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes. Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusjonsvæsken brukes omgående etter første åpning. Dersom den ikke brukes omgående, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk. Det bør normalt ikke gå lenger enn 24 timer ved 2–8 °C dersom ikke fortynning har blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må romtempereres før administrering.
- Oppløsningen som inneholder zoledronsyre må ikke fortynnes videre eller blandes med andre infusjonsoppløsninger. Den gis som en enkelt 15 minutters intravenøs infusjon i en separat infusjonsslange. Hydreringsstatus hos pasientene må vurderes før og etter administrering av Zoledronsyre medac, for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.
- Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning er klar til bruk, Det er ikke behov for ytterligere tilberedning for pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon bør det tilberedes reduserte doser som beskrevet nedenfor.

For tilberedning av reduserte doser til pasienter med $CL_{Cr} \leq 60$ ml/minutt ved behandlingsstart, se tabell 1 nedenfor. Fjern det angitte volumet av Zoledronsyre medac-oppløsningen fra flasken og erstatt dette med et tilsvarende volum steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, eller 5 % w/v glukoseoppløsning til injeksjon.

Bland ikke Zoledronsyre medac med kalsiumholdige oppløsninger eller andre oppløsninger som inneholder toverdige kationer, f.eks. Ringer-laktat infusjonsvæske.

Tabell 1: Tilberedning av reduserte doser Zoledronsyre medac 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/minutt)	Fjern følgende mengde av Zoledronsyre medac infusjonsvæske, oppløsning (ml)	Erstatt med følgende volum steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), eller 5 % glukoseoppløsning til injeksjon (ml)	Justert dose (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

*Doser er beregnet ut fra ønsket AUC på 0,66 (mg-timer / l) ($CL_{Cr}=75$ ml/minutt). De lavere dosene som er anbefalt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes å gi samme AUC som observert hos

pasienter med kreatininclearance på 75 ml/minutt.

- Studier med glassflasker, flere typer infusjonsposer og infusjonsslanger laget av polyvinylklorid, polyetylen og polypropylen (fylt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % w/v glukoseoppløsning) viste ingen uforlikelighet med zoledronsyre.
- Siden ingen data på forlikelighet av Zoledronsyre medac med andre intravenøst administrerte substanser er tilgjengelige, må ikke Zoledronsyre medac blandes med andre legemidler/substanser og bør alltid gis via et separat infusjonssett.

Oppbevaring av Zoledronsyre medac

- Oppbevar Zoledronsyre medac utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Zoledronsyre medac etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter Utløpsdato.
- Tilberedt Zoledronsyre medac infusjonsvæske, oppløsning bør helst tas i bruk omgående. Dersom oppløsningen ikke brukes omgående er brukeren ansvarlig for oppbevaring før bruk, som bør være i kjøleskap ved 2–8 °C.
- Samlet tid fra fortykning, oppbevaring i kjøleskap til avsluttet administrasjon skal ikke overskride 96 timer.
- Skal ikke fryses.