

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 5 ml inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Én ml konsentrat inneholder 0,8 mg zoledronsyre (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske.

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

- Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologiske frakturer, ryggmargskompresjon, ved stråling av eller kirurgi i skjelettet, eller tumorindusert hyperkalsemi) hos voksne pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet.
- Behandling av voksne pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Zoledronic acid Mylan skal kun forskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater. Pasienter som behandles med Zoledronic acid Mylan skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

Dosering

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet

Voksne og eldre personer

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

Pasienter bør også få peroralt kalsiumtilskudd på 500 mg og 400 IE vitamin D 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 (albuminkorrigert serumkalsium $\geq 12,0$ mg/dl eller 3,0 mmol/liter) er en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

TIH:

Zoledronsyrebehandling hos TIH-pasienter som samtidig har alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør kun vurderes etter en nytte/risikovurdering av behandlingen. Pasienter med serumkreatinin

> 400 mikromol/liter eller > 4,5 mg/dl ble ekskludert fra kliniske studier. Dosejustering er ikke nødvendig hos TIH-pasienter med serumkreatinin < 400 mikromol/liter eller < 4,5 mg/dl (se pkt. 4.4).

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet:

Serumkreatinin og kreatininclearance (CL_{Cr}) bør bestemmes når behandling med zoledronsyre initieres hos pasienter med myelomatose eller metastatiske skjelettlæsjoner fra solide tumorer. 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 mikromol/liter eller > 3,0 mg/dl ble ekskludert i kliniske studier med zoledronsyre.

Følgende dose zoledronsyre anbefales hos pasienter med skjelettmetastaser og som samtidig har lett til moderat nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres (definert som CL_{Cr} 30-60 ml/minutt hos denne gruppen), (se også pkt. 4.4):

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

* Doser er beregnet ut fra ønsket AUC på 0,66 (mg×timer/liter) ($CL_{Cr}=75$ ml/minutt). De lavere dosene 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 mikromol/liter), en økning på 0,5 mg/dl eller 44 mikromol/liter.
- Hos pasienter med unormal serumkreatinin ved behandlingsstart (> 1,4 mg/dl eller > 124 mikromol/liter), en økning på 1,0 mg/dl eller 88 mikromol/liter.

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, ytterligere fortynnet i 100 ml (se pkt. 6.6), skal gis som én enkelt intravenøs infusjon. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter.

Redusert dosering med zoledronsyre anbefales hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se avsnittet “Dosering” over og pkt. 4.4).

Instruksjoner for tilberedning av lavere doser Zoledronic acid Mylan

Trekk opp nødvendig volum av konsentratet som følger:

- 4,4 ml til dose på 3,5 mg
- 4,1 ml til dose på 3,3 mg
- 3,8 ml til dose på 3,0 mg

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Den opptrukne mengden av konsentratet må fortynnes i 100 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %). Dosen må gis som én enkel intravenøs infusjon over minst 15 minutter.

Zoledronic acid Mylan konsentrat må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder divalente kationer, som f.eks. Ringer-laktat oppløsning, og skal administreres som én enkelt intravenøs oppløsning i en separat infusjonsslange.

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

4.3. Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene), andre bisfosfonater eller overfor noen av hjelpestoffene 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.

Standard hyperkalsemirelaterte metabolske parametre, som serumnivået av kalsium, fosfat og magnesium, bør overvåkes nøye etter oppstart av behandling med zoledronsyre. Hvis hypokalsemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi oppstår, kan det være nødvendig med tilleggsbehandling i en kort periode. Pasienter med ubehandlet hyperkalsemi har vanligvis en viss grad av nedsatt nyrefunksjon, og nøye overvåking av nyrefunksjonen bør derfor vurderes.

Zoledronic acid Mylan inneholder det samme virkestoffet som finnes i legemidler indisert for behandling av osteoporose og Pagets sykdom i skjelettet. Pasienter som behandles med Zoledronic acid Mylan bør ikke samtidig behandles med slike legemidler eller noen andre bisfosfonater, da effekten av å kombinere disse midlene ikke er kjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med TIH og tegn på forverring av nyrefunksjonen bør det vurderes nøye hvorvidt den potensielle fordelen med behandling med zoledronsyre oppveier risikoen.

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

Zoledronsyre er blitt forbundet med tilfeller av nedsatt nyrefunksjon. Faktorer som kan øke risikoen for forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, gjentatte behandlinger med zoledronsyre 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 er rapportert hos pasienter etter den første dosen eller etter én enkeltdose på 4 mg zoledronsyre. Økning i serumkreatinin kan også forekomme hos noen pasienter ved kronisk administrering av zoledronsyre i anbefalte doser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, men mindre hyppig.

Pasientenes serumkreatininnivå bør bestemmes før hver dose zoledronsyre. Lavere doser zoledronsyre anbefales ved initiering av behandling hos pasienter med skjelettmetastaser med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter som viser tegn til forverring av nyrefunksjonen under behandlingen, bør behandling med zoledronsyre holdes tilbake. Behandling med zoledronsyre bør kun

gjenopptas når serumkreatinin igjen er innenfor 10 % av verdien ved behandlingsstart. Behandling med zoledronsyre bør gjenopptas med samme dose som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

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 ≥ 400 mikromol/liter eller $\geq 4,5$ mg/dl hos pasienter med TIH og som ≥ 265 mikromol/liter eller $\geq 3,0$ mg/dl hos pasienter med kreft og skjelettmetastaser) og kun begrensede farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (kreatininclearance < 30 ml/minutt), er bruk av zoledronsyre ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Da 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 i kliniske studier hos pasienter som får 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).

Hos pasienter med åpne bløtvevslesjoner i munnen bør behandlingsstart eller et nytt behandlingsforløp utsettes, med unntak av medisinske nødstilfeller. Før behandlingen med bisfosfonater startes, anbefales en passende tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-
risikovurdering hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

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

- Potens av bisfosfonatet (høyere risiko for høypotente preparater), administrasjonsmåte (høyere risiko ved parenteral administrering) og kumulativ dose av bisfosfonater.
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking.
- Samtidige behandlinger: kjemoterapi, angiogeneshemmere (se pkt. 4.5), strålebehandling mot hode og nakke, kortikosteroider.
- Tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasive tannbehandlinger (f.eks. tanntrekking) og dårlig tilpasset tannprotese.

Ved behandling med Zoledronic acid Mylan bør alle pasienter oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessig tannlegesjekk, og umiddelbart rapportere om eventuelle orale symptomer som dental mobilitet, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller som væsker. Tannbehandling bør kun utføres etter nøye vurdering under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling.

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.

Behandlingsplanen til pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i osteonekrose i kjeven. Midlertidig seponering av zoledronsyrebehandlingen bør vurderes inntil tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er 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 hofte og lårben. Dette har hovedsakelig vært rapportert hos voksne kreftpasienter behandlet med zoledronsyre.

Muskel- og skjelettsmerter

Etter markedsføring er det rapportert alvorlige, og i enkelte tilfeller funksjonsnedsettende smerter i skjelett, ledd og/eller i muskulatur hos pasienter som bruker 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 lårbenet

Atypiske subtrokantære frakturer og atypiske diafysefrakturer i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, hovedsakelig hos pasienter som får langtidsbehandling mot osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå langs hele lårbeinet, fra rett under den lille lårbeinsknoten til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene oppstår etter minimale eller ingen forutgående traume, og noen pasienter får lår- eller lyskesmerter som ofte er forbundet med røntgenbilder av tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de diagnostiseres med fullstendig lårbeinsbrudd. Frakturene er ofte bilaterale, og derfor bør lårbeinet på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskafet. Dårlig heling av disse frakturene er også rapportert. Seponering av bisfosfonat bør vurderes med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet, inntil det forligger en evaluering av pasienten basert på individuell nytte/risikovurdering.

Pasienten skal oppfordres til å rapportere enhver smerte i lår, hofte eller lyske under bisfosfonatbehandling, og alle pasienter med slike symptomer bør undersøkes med hensyn til ufullstendig lårbeinsbrudd.

Hypokalsemi

Hypokalsemi er rapportert hos pasienter som behandles med zoledronsyre. Hjerterytmie og nevrologiske bivirkninger (inkludert kramper, hypoestesi og tetani) er rapportert sekundært til tilfeller av alvorlig hypokalsemi. Tilfeller av alvorlig hypokalsemi som krever sykehusinnleggelse er rapportert. I enkelte tilfeller kan hypokalsemi 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.

Zoledronic acid Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. 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 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. Det bør også rettes oppmerksomhet mot 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 reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ikke kjent. Zoledronsyre skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner bør frarådes å bli gravide.

Amming

Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i brystmelk hos mennesker. Zoledronsyre er kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3)

Fertilitet

Zoledronsyre ble undersøkt hos rotte med tanke på potensielt uønskede effekter på fertilitet hos foreldre og F1-generasjon. Dette resulterte i uttalte farmakologiske effekter, vurdert relatert til forbindelsens hemming av skjelettets kalsiummetabolisme, noe som medførte periparturient hypokalsemi, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystoki 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 påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Zoledronic acid Mylan ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8. Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

En akuttfasereaksjon er hyppig rapportert i løpet av 3 dager etter administrering av zoledronsyre, med symptomer som omfatter skjelettsmerter, feber, fatigue, artralgi, myalgi, stivhet og artritt med påfølgende hevelse i ledd. Disse symptomene går vanligvis over i løpet av få dager (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

Viktige identifiserte risikoer ved bruk av zoledronsyre ved godkjent indikasjon er:

Nedsatt nyrefunksjon, osteonekrose i kjeven, akuttfasereaksjon, hypokalsemi, atrieflimmer, anafylaksi, interstitiell lungesykdom. Hyppigheten for hver av disse identifiserte risikoene er vist i tabell 1.

Bivirkninger i tabellform

Følgende akkumulerte bivirkninger, listet i tabell 1, er registrert i kliniske studier og rapporter etter markedsføring, hovedsakelig fra kronisk behandling med 4 mg zoledronsyre:

Tabell 1

Bivirkningene er angitt etter frekvens, der de hyppigste er angitt først, ved bruk av følgende konvensjon: 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 ut ifra tilgjengelige data).

<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne:	Anemi Trombocytopeni, leukopeni Pancytopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Mindre vanlige: Sjeldne:	Overfølsomhetsreaksjon Angionevrotisk ødem
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Mindre vanlige: Sjeldne:	Angst, søvnforstyrrelser Forvirring
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige: Mindre vanlige: Svært sjeldne:	Hodepine Svimmelhet, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, tremor, sommolens Kramper, hypoestesi og tetani (sekundært til hypokalsemi)
<i>Øyesykdommer</i>	Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: Svært sjeldne:	Konjunktivitt Tåkesyn, skleritt og orbital betennelse Uveitt Episkleritt
<i>Hjertesykdommer</i>	Mindre vanlige: Sjeldne:	Hypertensjon, hypotensjon, atrieflimmer, hypotensjon som medfører synkope eller sirkulatorisk kollaps Bradykardi, hjertearytmi (sekundært til hypokalsemi)
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Mindre vanlige: Sjeldne:	Dyspné, hoste, bronkokonstriksjon Interstitiell lungesykdom
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige: Mindre vanlige:	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt Diaré, forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi, stomatitt, munntørrhet
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Mindre vanlige:	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makuløst utslett), økt svetting
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Vanlige: Mindre vanlige: Svært sjeldne:	Skjelettsmerter, myalgi, artralgi, generalisert smerte Muskelpasmer, osteonekrose i kjeven Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater) og andre anatomiske steder inkludert lårben og hofter

Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri
Sjeldne:	Ervervet Fanconis syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Feber, influensalignende syndrom (inkludert fatigue, stivhet, sykdomsfølelse og flushing)
Mindre vanlige:	Asteni, perifert ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerte, irritasjon, hevelse, indurasjon), brystsmerte, vektøkning, anafylaktisk reaksjon/sjokk, urtikaria
Sjeldne:	Artritt og hevelse i ledd som et symptom på en akutfasereaksjon
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Hypofosfatemi
Vanlige:	Økt kreatinin og urea i blodet, hypokalsemi
Mindre vanlige:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sjeldne:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har blitt forbundet med rapporter om nedsatt nyrefunksjon. Det er gjort en samlet analyse av sikkerhetsdata fra zoledronsyres registreringsstudier for forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet. Analysen viste at hyppigheten av hendelser med nedsatt nyrefunksjon mistenkt relatert til zoledronsyre (bivirkninger) var som følger: myelomatose (3,2 %), prostatakreft (3,1 %), brystkreft (4,3 %), lungekreft og andre solide tumorer (3,2 %). Faktorer som kan øke potensialet for en forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, eksisterende nedsatt nyrefunksjon, flere behandlingsrunder med zoledronsyre eller andre bisfosfonater samt 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 en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med legemidler som hemmer beinresorpsjon, slik som zoledronsyre (se pkt. 4.4). Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi og kortikosteroider og viste tegn på 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 versus 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. Hyppigheten 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 er ikke 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 ikke kjent.

Akutfasereaksjon

Denne bivirkningen omfatter en rekke symptomer som omfatter 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 “influenzalignende” eller “post-dose”-symptomer.

Atypiske frakturer i lårbenet

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

Bivirkninger relatert til hypokalsemi

Hypokalsemi er identifisert som en betydelig risiko med zoledronsyre for de godkjente indikasjonene. En gjennomgang av både kliniske studier og rapporterte tilfeller etter markedsføring gir tilstrekkelige holdepunkter for en sammenheng mellom behandling med zoledronsyre og rapporterte tilfeller av hypokalsemi og den sekundære utviklingen av hjertearytmi. Videre er det holdepunkter for en sammenheng mellom hypokalsemi og sekundære nevrologiske hendelser som er 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 feilbruk av zoledronsyre med doser på inntil 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) er observert. Ved hypokalsemi 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

Zoledronsyre tilhører klassen bisfosfonater og har effekt hovedsakelig på skjelett. Det er en hemmer av osteoklastisk beinresorpsjon.

Bisfosfonatenes selektive effekt på skjelettet, er basert på deres høye affinitet til mineralisert bein, men den nøyaktige molekylære mekanismen som fører til hemming av osteoklastisk aktivitet er fortsatt uklar. I langtids dyrestudier hemmer zoledronsyre beinresorpsjon uten skadelig effekt på beindannelse, mineralisering eller skjelettets mekaniske egenskaper.

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

- *In vivo*: Hemming av osteoklastisk beinresorpsjon som endrer mikromiljøet i beinmargen og gjør det mindre stimulerende for kreftcellenes vekst, antiangiogen aktivitet og smertestillende aktivitet.
- *In vitro*: Hemming av osteoblastisk proliferasjon, direkte cytostatisk og proapoptotisk aktivitet på kreftcellene, synergistisk cytostatisk effekt med andre legemidler mot kreft, aktivitet som hindrer adhesjon/invasjon.

Resultater fra kliniske studier med forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet

Den første randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studien sammenlignet 4 mg zoledronsyre med placebo med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med prostatakraft. Zoledronsyre 4 mg ga en signifikant reduksjon av andelen pasienter som opplevde minst én skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med > 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 gruppen som fikk 4 mg zoledronsyre 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. Av pasientene som fikk zoledronsyre 4 mg var det færre som fikk patologiske frakturer. Behandlingseffekten var mindre uttalt hos pasienter med blastiske lesjoner. Effekresultater er vist i tabell 2.

I en annen studie, som inkluderte andre solide tumorer enn i bryst- eller prostatakraft, ga zoledronsyre 4 mg en signifikant reduksjon av andelen pasienter med en skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med > 2 måneder og redusert skjelettmorbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 30,7 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i gruppen som fikk 4 mg zoledronsyre sammenlignet med placebo. Effekresultater er vist i tabell 3.

Tabell 2: Effekresultater (pasienter med prostatakraft som fikk hormonbehandling)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling av skjelettet</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 av 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 3: Effekteresultater (andre solide tumorer enn bryst- eller prostatakraft)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling av skjelettet</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 av 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, dobbeltblind, fase III-studie ble 4 mg zoledronsyre eller pamidronat 90 mg hver 3. til 4. uke sammenlignet hos pasienter med myelomatose eller brystkreft med minst én skjelettløsning. 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 4.

Tabell 4: Effektresultater (pasienter med brystkreft og myelomatose)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling av skjelettet</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	
Skjelettmorbiditetsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-verdi	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduksjon av 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

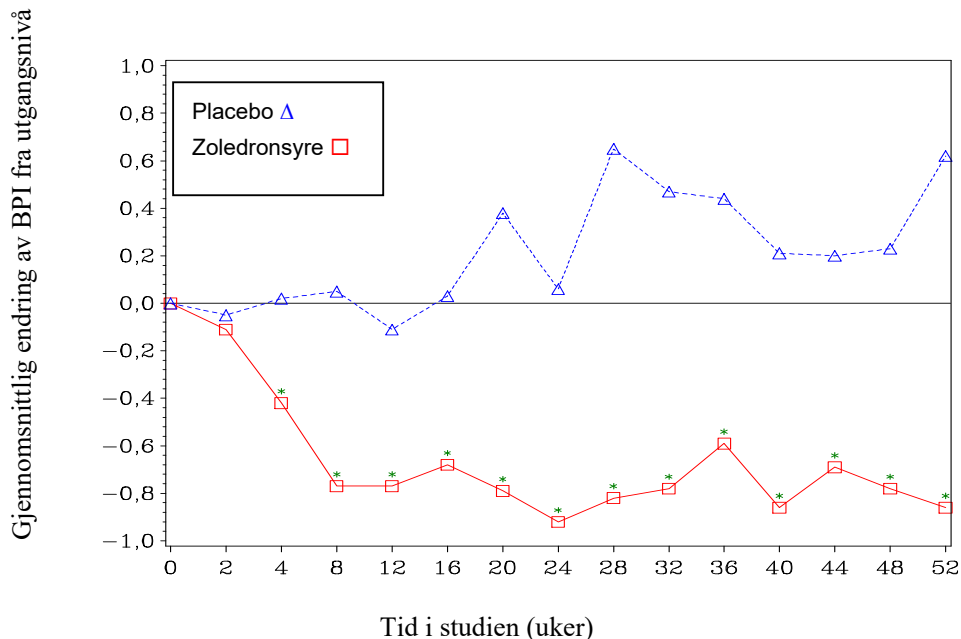
** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Zoledronsyre 4 mg ble også undersøkt i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie hos 228 pasienter med påviste skjelettmetastaser fra brystkreft. Hensikten var å evaluere effekten av 4 mg zoledronsyre på "rate ratio" 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 4. uke i ett år. Pasientene ble jevnt fordelt i zoledronsyre- og placebo gruppene.

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 versus 49,6 % i placebo gruppen (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 skår for smerte (ved bruk av "Brief Pain Inventory", BPI) etter 4 uker og ved alle påfølgende tidspunkter i løpet av studien sammenlignet med placebo (figur 1). Skår for smerte for zoledronsyre var konsekvent under utgangsnivået, og som følge av denne smertereduksjonen ble det sett en tendens til reduksjon i analgetisk skår.

Figur 1: Gjennomsnittlig forandring i BPI-skår fra utgangsnivå. Statistisk signifikante forskjeller (*p< 0,05) ved sammenligning av behandlingene (4 mg zoledronsyre versus 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 reduksjon 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 versus pamidronat 90 mg, ble resultatene fra to pivotale 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 5: 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 albuminkorrigert serumkalsium til $\geq 2,9$ mmol/liter) var 30-40 dager hos pasienter behandlet med zoledronsyre versus 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 statistiske signifikante forskjeller 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 dosen på 8 mg, finnes det ingen tilgjengelige data som gjør det mulig å sammenligne med dosen på 4 mg zoledronsyre.

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

Pediatrik populasjon

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

Effekt av intravenøs zoledronsyre til behandling av pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med alvorlig osteogenesis imperfecta (type I, III og IV) ble sammenlignet med intravenøs pamidronat i én internasjonal, randomisert, åpen multisenterstudie med henholdsvis 74 og 76 pasienter i hver behandlingsgruppe. Behandlingsperioden i studien var 12 måneder. Før behandlingsperioden var det en 4 til 9 ukers screeningperiode der vitamin D og tilskudd med elementært kalsium ble tatt i minst 2 uker. I det kliniske programmet fikk pasienter fra 1 til < 3 år 0,025 mg/kg zoledronsyre (opp til maksimal enkeltdose på 0,35 mg) hver 3. måned, og pasienter fra 3 til 17 år fikk 0,05 mg/kg zoledronsyre (opp til 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 hos 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 beinmineraltettheten 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 har dårligere effekt enn pamidronat. Spesielt for hyppighet av brudd eller smerte var det ingen klare holdepunkter for effekt. Bivirkningen brudd i lange knokler 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 insidens av brudd var sammenlignbar for pasienter behandlet med zoledronsyre og pasienter behandlet med pamidronat: 43 % (32/74) vs 41 % (31/76). Tolkning av risiko for brudd vanskeliggjøres 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 skjelettet (se pkt. 4.8). Bivirkningene er angitt etter frekvens i tabell 6. Følgende konvensjonelle klassifikasjon er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 6: Bivirkninger observert hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta¹

<i>Nevrologiske sykdommer</i> Vanlige:	Hodepine
<i>Hjertesykdommer</i> Vanlige:	Takykardi
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i> Vanlige:	Nasofaryngitt
<i>Gastrointestinale sykdommer</i> Svært vanlige: Vanlige:	Oppkast, kvalme Abdominal smerte
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i> Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, artralgi, muskel- og skjelettsmerter
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> Svært vanlige: Vanlige:	Feber, fatigue Akuttfasereaksjon, smerte
<i>Undersøkelser</i> Svært vanlige: Vanlige:	Hypokalsemi 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 akuttfasereaksjon, hypokalsemi og uforklarlig takykardi sammenlignet med pamidronat, men denne forskjellen avtok ved gjentatte infusjoner.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanseproduktet som inneholder zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Doser på 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre gitt som enkle og multiple 5 og 15 minutters infusjoner til 64 pasienter med skjelettmetastaser, ga følgende doseuavhengige farmakokinetiske data.

Etter å ha igangsatt infusjon av zoledronsyre økte plasmakonsentrasjonene av zoledronsyre raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd på 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 med svært lav konsentrasjon som ikke oversteg 0,1 % av maksimal plasmakonsentrasjon før den andre infusjonen av zoledronsyre på dag 28.

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en trefasisk 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 multiple 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 beinvev. Det frigis svært langsomt fra beinvevet tilbake til den systemiske sirkulasjonen og utskilles via nyrene. Total clearance fra kroppen er $5,04 \pm 2,5$ liter/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 versus tid.

Som for andre bisfosfonater, var det stor variasjon mellom pasientene med hensyn til de farmakokinetiske parametrene for zoledronsyre.

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

Den renale clearance for zoledronsyre var forbundet med kreatininclearance. Renal clearance utgjorde 75 ± 33 % av kreatininclearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/minutt (i området 22-143 ml/minutt) i de 64 kreftpasientene som ble undersøkt. Populasjonsanalyser viste at hos pasienter med kreatininclearance på 20 ml/minutt (alvorlig nedsatt nyrefunksjon) eller 50 ml/minutt (moderat nedsatt nyrefunksjon), vil den tilsvarende 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 tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt).

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 pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Begrensede farmakokinetiske data hos barn med alvorlig osteogenesis imperfecta tyder på at farmakokinetikken til zoledronsyre hos barn i alderen 3-17 år tilsvarer farmakokinetikken hos 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 enkelt dose var 10 mg/kg kroppsvekt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotte.

Subkronisk og kronisk toksisitet

Zoledronsyre ble godt tolerert etter subkutan administrering hos rotte og intravenøs administrering hos hund i doser på inntil 0,02 mg/kg daglig i 4 uker. Administrering av 0,001 mg/kg/dag subkutan hos rotte og 0,005 mg/kg intravenøst én gang hver 2-3 dag hos hund i inntil 52 uker ble også godt tolerert.

Det hyppigste funnet i studier med gjentatt dosering var økt primær spongiosa i metafysene på lange knokler hos dyr i vekst ved nesten alle doser. 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 enkelt dosestudier (1,6 mg/kg) og multiple dosestudier i inntil én måned (0,06-0,6 mg/kg/dag), 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.

Reproduksjonstoksisitet

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

Mutagenisitet og karsinogent potensiale

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsitrat
Natriumhydroksid
Saltsyre
Vann til injeksjonsvæsker

6.2. Uforlikeligheter

For å unngå mulige uforlikeligheter skal Zoledronic acid Mylan konsentrat fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %).

Dette legemidlet må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder divalente kationer slik som Ringer-laktat oppløsning, og bør administreres som én enkelt intravenøs oppløsning i en separat infusjonsslange.

Studier med polyolefinposer (forhåndsfylte med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %)) viste ingen uforlikelighet med Zoledronic acid Mylan.

6.3. Holdbarhet

2 år.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 48 timer ved 2-8°C og ved 25°C etter fortynning i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) (laveste konsentrasjon: 3 mg/100 ml, høyeste konsentrasjon: 4 mg/100 ml).

Av mikrobiologiske årsaker bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før administrering brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8°C med mindre fortynningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap bør tempereres til romtemperatur før administrering.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Fargeløse type I hetteglass på 15 ml med en bromobutylpropp og en krympekork av aluminium med en flipp-off hette av plast.

Hvert hetteglass inneholder 5 ml konsentrat.

Pakningene inneholder 1,4 eller 10 hetteglass eller multipakninger som inneholder 4 (4 esker á 1) hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering må 5 ml konsentrat fra ett hetteglass eller det konsentratvolumet som tas ut etter behov fortynnes ytterligere i 100 ml kalsiumfri infusjonsvæske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %)).

Ytterligere informasjon om håndtering av Zoledronic acid Mylan, inkludert informasjon om tilberedning av reduserte doser, finnes i pkt. 4.2.

Aseptiske teknikker 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 Zoledronic acid Mylan i det lokale kloakkanlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/786/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.08.2012

Dato for siste fornyelse: 24.05.2017

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. TILVIRKER(E) 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. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estradra do Rio da Mó, n°8
8-A e 8-B, Fervença
Terrugem SNT, 2705-906
Portugal

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Frankrike

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

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)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at et pasientkort om osteonekrose i kjeven er implementert.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BOKS MED 1 HETTEGLASS
BOKS MED 4 HETTEGLASS
BOKS MED 10 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumsitrat, natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske

1 hetteglass med 5 ml
4 hetteglass med 5 ml
10 hetteglass med 5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER< , DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot:

14. GENERELL KLASSEKODING FOR UTLEVERING

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 DEN YTRE EMBALLASJE (UTEN "BLUE BOX")

BOKS MED 1 HETTEGLASS SOM DEL AV MULTIPAKNING BESTÅENDE AV 4 HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumsitrat, natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske

1 hetteglass med 5 ml. Del av multipakning. Skal ikke selges hver for seg.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER< , DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE (INKLUDERT “BLUE BOX”)

ETIKETT TIL MULTIPAKNING MED 4 HETTEGLASS (4 PAKNINGER Å 1) PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumsitrat, natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske

Multipakning: 4 (4 pakninger å 1) hetteglass med 5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER< , DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

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:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske
zoledronsyre
Intravenøs bruk etter fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER< , DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske 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 Zoledronic acid Mylan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zoledronic acid Mylan
3. Hvordan du bruker Zoledronic acid Mylan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zoledronic acid Mylan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zoledronic acid Mylan er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Zoledronic acid Mylan er zoledronsyre som tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Zoledronsyre virker ved å feste seg til skjelettet og senke hastigheten av beinomsættningen. Det brukes:

- **Til å forhindre skjelettkomplikasjoner**, f.eks. brudd, hos voksne pasienter med skjelettmetastaser (spredning av kreft fra det stedet kreften opprinnelig oppstod og til skjelettet).
- **For å redusere mengden kalsium** i blodet hos voksne pasienter når det er for høyt på grunn av en svulst. Svulster kan øke normal beinomsættning ved å øke kalsiummengen som frigis fra skjelettet. Denne tilstanden kalles tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

2. Hva du må vite før du bruker Zoledronic acid Mylan

Følg alle instruksene fra legen din nøye.

Legen din vil ta blodprøver før du starter behandling med Zoledronic acid Mylan, og vil regelmessig sjekke behandlingen virker på deg.

Bruk ikke Zoledronic acid Mylan:

- dersom du ammer.
- dersom du er allergisk overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater (den legemiddelgruppen zoledronsyre tilhører) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Zoledronic acid Mylan:

- hvis du har eller har hatt **nyreproblemer**.
- hvis du har eller har hatt **smerte, hevelse eller nummenhet** i kjeven, en følelse "tung følelse" i kjeven, eller hvis en tann har løsnet. Legen din kan anbefale deg å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Zoledronic acid Mylan.
- hvis du får **tannbehandling** eller skal gjennomgå en tannoperasjon, si ifra til tannlegen din at du behandles med Zoledronic acid Mylan og informer legen din om tannbehandlingen din.

Samtidig som du blir behandlet med Zoledronic acid Mylan, bør du opprettholde god munnhygiene (herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk.

Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller avgir puss (væsker), da dette kan være tegn på en tilstand som kalles osteonekrose i kjeven.

Pasienter som gjennomgår kjemoterapi og/eller strålebehandling, som tar steroider, som er under tannkirurgi, som ikke får rutinemessig tannlegebehandling, som har tannkjøttsykdom, som er røykere, eller som tidligere var behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forhindre skjelett lidelse) kan ha en høyere risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Redusert mengde kalsium i blodet (hypokalsemi) som enkelte ganger har gitt muskelkramper, tørr hud, brennende følelse er sett hos pasienter behandlet med zoledronsyre. Uregelmessig hjerterytme (hjertearytmi), anfall, spasmer og rykninger (tetani) er sett som en følge av alvorlig hypokalsemi. I enkelte tilfeller kan hypokalsemi være livstruende. Kontakt lege umiddelbart dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du har hypokalsemi fra før, må det korrigeres før du tar første dose med zoledronsyre. Du vil bli gitt tilstrekkelig kalsium- og D-vitamintilskudd.

Pasienter som er 65 år og eldre

Zoledronic acid Mylan kan gis til eldre fra 65 år og oppover. Det er ingenting som tyder på at ekstra forsiktighetsregler er nødvendig.

Barn og ungdom

Bruk av Zoledronic acid Mylan er ikke anbefalt hos ungdom og barn under 18 år.

Andre legemidler og Zoledronic acid Mylan

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 som brukes 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 til behandling av en viss type blodkreft som omfatter skjelettet) eller andre legemidler som kan skade nyrene.
- Andre legemidler som også inneholder zoledronsyre og som brukes til behandling av osteoporose (beinskjørhet) og andre sykdommer i skjelett som ikke skyldes kreft, eller et annet bisfosfonat, da de kombinerte effektene av å ta disse legemidlene samtidig med Zoledronic acid Mylan ikke er kjent.
- Antiangiogene legemidler (brukes til behandling av kreft), da kombinasjonen av disse med zoledronsyre er blitt forbundet med økt risiko for skjelettskader i kjeven (osteonekrose).

Graviditet og amming

Du skal ikke bruke Zoledronic acid Mylan hvis du er gravid. Fortell legen din hvis du er, eller tror du er gravid.

Du må ikke bruke Zoledronic acid Mylan hvis du ammer.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det har vært svært 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 full oppmerksomhet.

Zoledronic acid Mylan inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Zoledronic acid Mylan

- Zoledronic acid Mylan skal kun gis av helsepersonell som er opplært i å gi bisfosfonater intravenøst, dvs. via en blodåre (vene).
- Legen din vil anbefale at du drikker nok vann før hver behandling for å forebygge uttørring.
- Følg nøye alle andre instruksjoner gitt av legen din, apotek eller sykepleier.

Hvor mye Zoledronic acid Mylan gis

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

Hvor ofte vil du få Zoledronic acid Mylan

- Hvis du får forebyggende behandling mot skjelettkomplikasjoner grunnet skjelettmetastaser vil du få én infusjon av Zoledronic acid Mylan hver 3. til 4. uke.
- Hvis du behandles for å redusere mengden kalsium i blodet ditt vil du vanligvis kun få én infusjon med Zoledronic acid Mylan.

Hvordan Zoledronic acid Mylan gis

- Zoledronic acid Mylan gis som et drypp (infusjon) i en blodåre (vene), og infusjonen vil vare i minst 15 minutter. Zoledronic acid Mylan skal administreres alene i en separat infusjonsslange.

Pasienter som ikke har for mye kalsium i blodet vil få forskrevet tilskudd av kalsium og vitamin-D som skal tas hver dag.

Dersom du får for mye av Zoledronic acid Mylan

Dersom du har fått doser som er høyere enn det som er anbefalt, må du overvåkes nøye av legen din. Dette er fordi du kan få unormale mengde av salter i blodet ditt (f.eks. unormale mengder av kalsium, fosfat og magnesium) og/eller at nyrene ikke virker som de skal, inkludert kraftig nedsatt nyrefunksjon. Dersom kalsiummengden din reduseres og blir for lav kan du måtte få tilført kalsium ved infusjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må kontakte legen din umiddelbart dersom følgende alvorlige bivirkninger oppstår:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Kraftig nedsatt nyrefunksjon (påvises vanligvis av legen din ved hjelp av visse spesifikke blodprøver).
- Lite kalsium i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Smarter i munn, tenner og/eller kjeven, hevelser eller sår som ikke gror inne i munnen eller kjeven, pussdannelse, nummenhet eller en "tung følelse" i kjeven, eller en tann som løsner. Dette kan være tegn på skjelettskader i kjeven (osteonekrose). Informer legen og tannlegen din umiddelbart dersom du får slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Zoledronic acid Mylan eller etter at behandlingen er avsluttet.
- Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) er sett hos pasienter som får zoledronsyre mot postmenopausal osteoporose (beinskjørhet etter overgangsalder). Det er foreløpig ikke avklart 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 svelg.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Som en konsekvens av lave kalsiumnivåer; uregelmessige hjerteslag (hjerterytmi, sekundært til hypokalsemi).
- En sykdom i nyrene som påvirker nyrefunksjonen, og som kalles Fanconis syndrom (lege din kan vanligvis påvise dette ved hjelp av 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 beskadelse i øret.
- Osteonekrose har også svært sjeldent blitt sett på andre ben enn kjeven, spesielt hofter 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 Zoledronic acid Mylan eller etter at behandlingen er avsluttet.

Kontakt legen din så snart som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:

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

- Lite fosfat i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine og influensalignende symptomer som feber, utmattethet, svakhet, døsighet, frysninger og verkning i skjelett, ledd og/eller muskler. I de fleste tilfeller er det ikke nødvendig med noen spesiell behandling, og symptomene forsvinner etter kort tid (et par timer eller dager).
- Mage-tarmreaksjoner som kvalme og oppkast, samt manglende matlyst.
- Øyekatarr.
- Lavt antall røde blodceller (anemi).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Overfølsomhetsreaksjoner.
- Lavt blodtrykk.
- Brystsmerte.
- Hudreaksjoner (rødhet og hevelse) på infusjonsstedet, utslett, kløe.
- Høyt blodtrykk, kortpustethet, svimmelhet, angst, søvnforstyrrelser, smaksforstyrrelser, skjelving, kriblende følelse eller nummenhet i hender eller føtter, diaré, forstoppelse, magesmerter, munntørrehet.
- Lavt antall hvite blodceller og blodplater.
- Lite magnesium og kalium i blodet. Legen din vil følge opp dette og ta nødvendige forholdsregler.
- Vektøkning.
- Økt svetting.
- Søvnighet.
- Tåkesyn, rennende øyne, lysfølsomme 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.
- Forvirring.
- Uvanlige brudd i lårbeinet kan oppstå i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter som har vært behandlet for osteoporose over lang tid. Kontakt legen din dersom du får smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken da dette kan være tidlige tegn på et mulig lårbeinsbrudd.
- Interstitiell lungesykdom (betennelse i vevet rundt luftblærene i lungene).
- Influensalignende symptomer inkludert leddgikt (artritt) og hevelse i leddene.
- Smertefull rødhet og/eller hevelse i øyet.

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

- Besvimelse som følge av lavt blodtrykk.
- Kraftige smerter i skjelett, ledd og/eller muskler, som av og fører til redusert funksjon og bevegelighet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege 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 Zoledronic acid Mylan

Legen, apotek eller sykepleier vet hvordan Zoledronic acid Mylan skal oppbevares.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zoledronic acid Mylan

- Virkestoff(er) er zoledronsyre. Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zoledronic acid Mylan ser ut og innholdet i pakningen

Zoledronic acid Mylan er klart og fargeløst konsentrat til infusjonsvæske. Konsentratet er tilgjengelig i klare, fargeløse hetteglass med gummipropp og en ”flipp-off”-hette av plast.

Ett hetteglass inneholder 5 ml konsentrat.

Zoledronic acid Mylan er tilgjengelige i pakninger med 1, 4 eller 10 hetteglass eller som multipakninger med 4 pakninger som hver inneholder 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

VIATRIS SANTE

1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Frankrike

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 (08) 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**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 Zoledronic acid Mylan

- For å tilberede en infusjonsvæske som inneholder 4 mg zoledronsyre, fortynnes konsentratet (5 ml) med 100 ml infusjonsvæske som ikke inneholder kalsium eller andre divalente kationer. Ved behov for en lavere dose Zoledronic acid Mylan, ta først ut riktig volum som angitt nedenfor og fortynn dette deretter ytterligere i 100 ml infusjonsvæske. For å unngå uforlikeligheter må infusjonsvæsken som brukes til fortynning være enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %).

Ikke bland Zoledronic acid Mylan konsentrat med infusjonsvæsker som inneholder kalsium eller andre divalente kationer slik som Ringer-laktat oppløsning.

Instruksjoner for tilberedning av reduserte doser Zoledronic acid Mylan:

Ta ut riktig volum av væskkonsentratet på følgende måte:

- 4,4 ml for dose på 3,5 mg
- 4,1 ml for dose på 3,3 mg
- 3,8 ml for dose på 3,0 mg

- Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes. Aseptiske teknikker må benyttes ved tilberedning av infusjonen.

- Av mikrobiologiske årsaker bør fortynnet infusjonsvæske brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før administrering brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8°C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering. Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 48 timer ved 2-8°C og ved 25°C etter fortynning i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) (laveste konsentrasjon: 3 mg/100 ml, høyeste konsentrasjon: 4 mg/100 ml).

- Zoledronsyreoppløsning gis som én enkelt 15 minutters intravenøs infusjon i en separat infusjonsslange. Hydreringsstatus hos pasientene må vurderes før og etter administrering av Zoledronic acid Mylan, for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.

- Studier med polyolefinposer (forhåndsfylte med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %)) viste ingen uforlikeligheter med Zoledronic acid Mylan.

- Siden ingen data vedrørende forlikelighet av Zoledronic acid Mylan med andre intravenøst administrerte substanser er tilgjengelig, må Zoledronic acid Mylan ikke blandes med andre legemidler/substanser og bør alltid gis via en separat infusjonsslange.

Oppbevaring av Zoledronic acid Mylan

- Oppbevar Zoledronic acid Mylan utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Zoledronic acid Mylan etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter henholdsvis EXP og Utl.dato.
- Uåpnet hetteglass krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Oppbevaringsbetingelser for fortynnet preparat er beskrevet i avsnittet over (se ”Hvordan tilberede og administrere Zoledronic acid Mylan”).