

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

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

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

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

Fullorðnir og aldraðir

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

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

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

Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

Fullorðnir og aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Blóðkalsíumhækkun vegna æxla:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Börn

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

Lyfjagjöf

Gjöf í bláæð.

Zoledronic Acid Hospira innrennslisþykkni, lausn, sem búið er að þynna upp í 100 ml (sjá kafla 6.6), á að gefa með einu innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 15 mínútum.

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

Leiðbeiningar um blöndun minni skammta Zoledronic Acid Hospira

Dragið upp viðeigandi rúmmál af þykkni eftir því sem þörf er á:

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

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf. Það rúmmál þykkni sem dregið var upp skal þynna í 100 ml af sæfðri 0,9% w/v natríumklóríðlausn til inndælingar (sjá kafla 4.4) eða 5% w/v glúkósalausn. Skammtinn skal gefa með einu innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 15 mínútum.

Ekki má blanda fullbúinni lausn af Zoledronic Acid Hospira við innrennslislausnir sem innihalda kalsíum eða aðrar innrennslislausnir sem innihalda tvígildar katjónir t.d. Ringer-laktat lausn og hana á að gefa eina sér með innrennsli í bláæð um sér innrennslisslöngu.

Gæta þarf vel að vökvabúskap sjúklinga fyrir og eftir notkun Zoledronic Acid Hospira.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almenn atriði

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

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

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

Önnur lyf sem innihalda zoledronsýru sem virkt efni eru fánleg við beinþynningu og meðferðar við Pagetssjúkdómi í beinum. Sjúklingar sem eru á meðferð með Zoledronic Acid Hospira eiga ekki að fá slík lyf eða nein önnur bisfosfonöt samhliða, þar sem samlegðaráhrif þessara lyfja eru ekki þekkt.

Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Beindrep

Beindrep í kjálka

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

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

Íhuga á eftirtalda áhættuþætti þegar mat er lagt á líkur á því að tiltekinn einstaklingur fái beindrep í kjálka:

- Styrk bisfosfonatsins (meiri áhætta fylgir öflugri lyfjum), íkomuleið (meiri áhætta fylgir gjöf í blóðrás) og uppsafnaðan skammt bisfosfonats.
- Krabbamein, samhliða sjúkdómar (t.d. blóðleysi, blóðstorkukvillar, sýking), reykingar.
- Samhliða meðferð: krabbameinslyfjameðferð, hemlar á nýæðamyndun (sjá kafla 4.4), geislameðferð á háls og höfuð, notkun barkstera.
- Sögu um tannkvilla, lélega munnhirðu, tannholdskvilla, ífarandi tannaðgerðir (t.d. tanndráttur) og gervitennur sem falla illa að undirlaginu.

Hvetja skal alla sjúklinga til að viðhalda góðri tannheilsu, fara í reglubundnar skoðanir til tannlæknis og tilkynna tafarlaust um öll einkenni frá munni svo sem lausar tennur, verk eða þrota eða sár gróa ekki eða útferð er úr sárum, meðan á meðferð með zoledronsýru stendur. Meðan á meðferð stendur skal einungis framkvæma ífarandi tannaðgerðir eftir ítarlega athugun og forðast slíkar aðgerðir í tímalegri nálægð við gjöf zoledronsýru. Hjá sjúklingum sem fá beindrep í kjálka á meðan þeir eru í meðferð með bisfosfonötum geta tannaðgerðir valdið versnun ástandsins. Hvað varðar sjúklinga sem þurfa tannaðgerða við liggja ekki fyrir neinar upplýsingar um það hvort stöðvun meðferðar með bisfosfonötum dregur úr hættu á beindrepi í kjálka.

Setja skal upp meðferðaráætlun fyrir sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánú samstarfi við lækinn og tannlækni eða kjálkaskurðlækni með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga skal tímabundið hlé á meðferð með zoledronsýru þar til sjúkdómurinn gengur til baka og áhættuþættir sem hafa áhrif á sjúkdóminn hafa verið mildaðir þegar það er hægt.

Beindrep í öðrum líkamshlutum

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

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

Stoðkerfisverkir

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

Afbrigðileg brot á lærlegg

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

afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi.

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

Blóðkalsíumlækkun

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

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu. Upplýsa má sjúklinga á natríumskertu mataræði um að þetta lyf sé sem næst natríumlaust.

Lyfið má þynna með lausnum sem innihalda natríum (sjá kafla 4.2) og það skal hafa í huga í tengslum við heildarmagn natríums sem sjúklingnum verður gefið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

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

Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka hjá sjúklingum á samhliða meðferð með zoledronsýru og lyfjum sem hamla nýæðamyndun.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun zoledronsýru á meðgöngu. Æxlunarrannsóknir með zoledronsýru hjá dýrum hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki skal nota zoledronsýru á meðgöngu. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast að verða þungaðar.

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

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

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

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

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

Tafla 1

Aukaverkunum er raðað eftir tíðni, hinar algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

<i>Blóð og eitlar</i>	
Algengar:	Blóðleysi
Sjaldgæfar:	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð
Mjög sjaldgæfar:	Blóðfrumnafæð

Ónæmiskerfi		
	Sjaldgæfar:	Ofnæmisviðbrögð
	Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur
Geðræn vandamál		
	Sjaldgæfar:	Kvíði, svefntruflanir
	Mjög sjaldgæfar:	Rugl
Taugakerfi		
	Algengar:	Höfuðverkur
	Sjaldgæfar:	Sundl, náladofi, bragðskynstruflun, tilfinningadofi í húð, tilfinninganæmi í húð, skjálfti, svefnhöfgi
	Koma örsjaldan fyrir:	Krampar, tilfinningadofi í húð og kalkstjarfi (tetany) (afleiðingar blóðkalsíumlækkunar).
Augu		
	Algengar:	Tárubólga
	Sjaldgæfar:	Þokusjón, hvítubólga (scleritis) og bólga í augntóttum
	Mjög sjaldgæfar:	Æðahjúpsbólga (uveitis)
	Koma örsjaldan fyrir:	Hvítuhýðisbólga (episcleritis)
Hjarta		
	Sjaldgæfar:	Háþrýstingur, lágur blóðþrýstingur, gáttatif, lágur blóðþrýstingur sem leiðir til yfirlíðs eða losts
	Mjög sjaldgæfar:	Hægur hjartsláttur, hjartsláttaróregla (afleiðing blóðkalsíumlækkunar).
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Sjaldgæfar:	Mæði, hósti, berkjuþrengingar
	Mjög sjaldgæfar:	Milliveflungnasjúkdómur
Meltingarfæri		
	Algengar:	Ógleði, uppköst, minnkuð matarlyst
	Sjaldgæfar:	Niðurgangur, hægðatregða, kviðverkur, meltingartruflanir, munnbólga, munnþurrkur
Húð og undirhúð		
	Sjaldgæfar:	Kláði, útbrot (þar með talið roði og dröfnótt útbrot), aukinn sviti
Stoðkerfi og bandvefur		
	Algengar:	Beinverkir, vöðvaverkir, liðverkir, almennir verkir
	Sjaldgæfar:	Vöðvakrampar, beindrep í kjálka
	Koma örsjaldan fyrir	Beindrep í hlust (aukaverkanir tengdar lyfjaflokki bisfosfonata) og í öðrum líkamshlutum, þar með talið í lærlegg og mjöðm.

Nýru og þvaggæfi		
	Algengar:	Skert nýrnastarfsemi
	Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, blóðmiga, próteinmiga
	Mjög sjaldgæfar:	Áunnið Fanconis heilkenni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Algengar:	Sóttthiti, flensuheilkenni (þar með talin þreyta, kuldahrollur, slappleiki og hitaróði)
	Sjaldgæfar:	Slen, bjúgur á útlimum, viðbrögð á stungustað (þar með talin verkur, erting, bólga, herslismyndun), brjóstverkur, þyngdaraukning, bráðaofnæmisviðbrögð/lost, ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar:	Liðbólga og þroti í liðum sem einkenni bráðrar bólgusvörunar (acute phase reaction)
Rannsóknaniðurstöður		
	Mjög algengar:	Blóðfosfatlækkun
	Algengar:	Aukning á kreatíníni og þvagefni í blóði, blóðkalsíumlækkun
	Sjaldgæfar:	Blóðmagnesiumlækkun, blóðkalíumlækkun
	Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalíumhækkun, blóðnatríumhækkun

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skert nýrnastarfsemi

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

Beindrep í kjálka

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

Gáttatíf

Í einni slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn sem stóð yfir í 3 ár, var lagt mat á verkun og öryggi zoledronsýru, 5 mg einu sinni á ári, samanborið við lyfleysu, í meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf. Heildartíðni gáttatífs var 2,5% (96 af 3.862) hjá sjúklingum sem fengu zoledronsýru 5 mg og 1,9% (75 af 3.852) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni gáttatífs sem alvarlegrar aukaverkunar var 1,3% (51 af 3.862) hjá sjúklingum sem fengu zoledronsýru 5 mg og 0,6% (22 af 3.852) hjá sjúklingum sem

fengu lyfleysu. Ósamræmið sem fram kom í þessari rannsókn hefur ekki komið fram í öðrum rannsóknum á zoledronsýru, þar með talið þeim rannsóknum þar sem krabbameinssjúklingum var gefin zoledronsýra 4 mg á 3-4 vikna fresti. Orsakir aukinnar tíðni gáttatífs í þessari einu klínísku rannsókn eru ekki þekktar.

Bráð bólgusvörun (acute phase reaction)

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

Afbrigðileg brot á lærlegg

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

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

Aukaverkanir sem tengjast blóðkalsíumlækkun

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

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

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

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

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

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

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

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

Tafla 2: Verkunarniðurstöður (sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fá hormónameðferð)						
	<u>Einhver sjúkdómseinkenni frá beinum (+ blóðkalsíum- hækkun vegna æxla)</u>		<u>Brot *</u>		<u>Geislameðferð á bein</u>	
	zoledronsýra 4 mg	lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	lyfleysa
N	214	208	214	208	214	208
Hlutfall sjúklinga með sjúkdómseinkennum frá beinum (%)	38	49	17	25	26	33
p-gildi	0,028		0,052		0,119	
Miðgildi tíma að sjúkdómseinkennum frá beinum (dagar)	488	321	NR	NR	NR	640
p-gildi	0,009		0,020		0,055	

Tíðni sjúkdóms- einkenna frá beinum	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-gildi	0,005		0,023		0,060	
Minnkun áhættu á að fá mörg sjúkdóms- einkenni ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-gildi	0,002		NA		NA	

* Þar með talin hryggjarliðsbrot og brot utan hryggjarliðs

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

NR = Náðist ekki

NA = Á ekki við

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

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

* Þar með talin hryggjarliðsbrot og brot utan hryggjarliðs

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

NR = Náðist ekki

NA = Á ekki við

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

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

* Þar með talin hryggjarliðsbrot og brot utan hryggjarliðs

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

NR = Náðist ekki

NA = Á ekki við

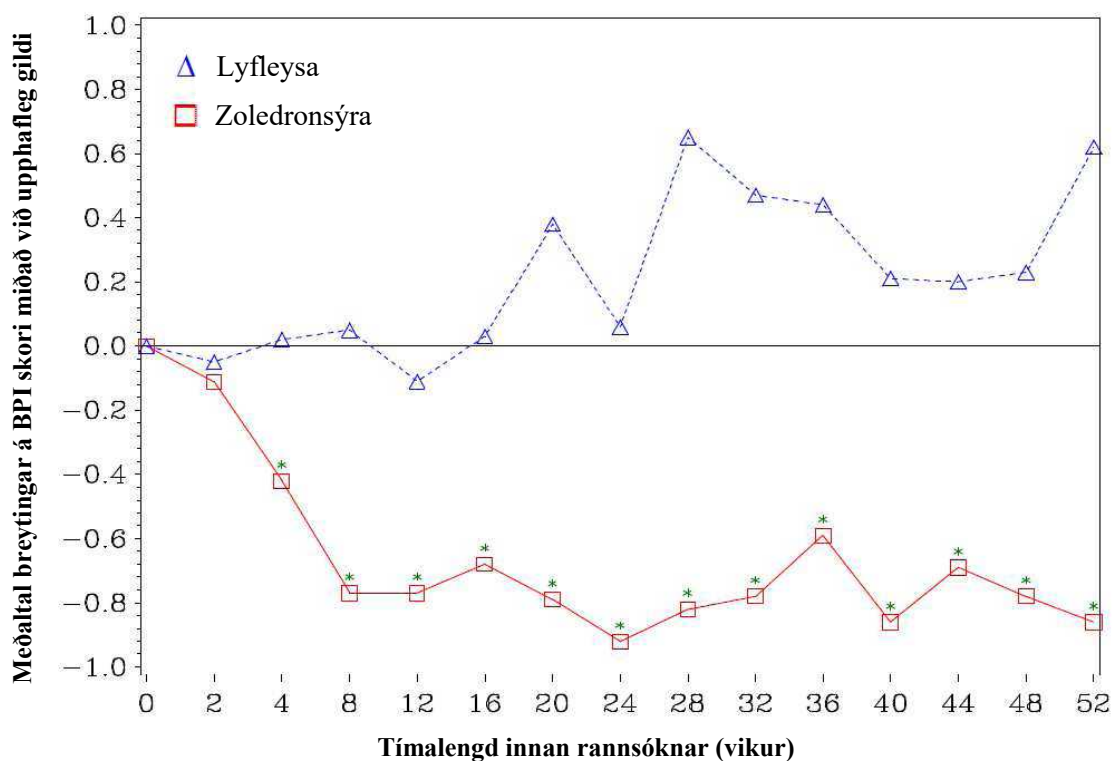
Zoledronsýra 4 mg var einnig rannsökuð í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 228 sjúklingar með staðfest meinvörp í beinum, sem áttu uppruna sinn í brjóstakrabbameini, þar sem lagt var mat á áhrif 4 mg af zoledronsýru á tíðnihlutfall sjúkdómseinkenna frá beinum, reiknað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

Hlutfall sjúkdómseinkenna frá beinum (atvik/sjúklingsár) var 0,628 fyrir zoledronsýru og 1,096 fyrir

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

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

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



Rannsókn CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

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

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

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

*p-gildi samanborið við pamidronat

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

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

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

Börn

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

Verkun zoledronsýru, til notkunar í bláæð, við meðferð hjá börnum (1 árs til 17 ára) með alvarlegan beinstökkva (gerð I, III og IV) var borin saman við pamidronat, til notkunar í bláæð, í einni alþjóðlegri, fjölsetra, slembaðri, opinni rannsókn hjá 74 og 76 sjúklingum í hvorum meðferðarhópi fyrir sig. Meðferðartíminn í rannsókninni var 12 mánuðir að undangengnu 4-9 vikna skimunartímabili þar sem D-vítamín og kalsíumuppbót til inntöku voru gefin í að minnsta kosti 2 vikur. Í klínísku meðferðinni fengu sjúklingar á aldrinum 1 árs til <3 ára 0,025 mg/kg af zoledronsýru (allt að hámarki 0,35 mg í stökum skammti) á 3 mánaða fresti og sjúklingar á aldrinum 3 ára til 17 ára fengu 0,05 mg/kg af zoledronsýru

(allt að hámarki 0,83 mg í stökum skammti) á 3 mánaða fresti. Framhaldsrannsókn var gerð til að kanna almennt langtímaöryggi og öryggi m.t.t. áhrifa á nýru af því að nota zoledronsýru einu sinni eða tvisvar á ári, á 12 mánaða framhaldsmeðferðartímanum hjá börnum sem lokið höfðu einu ári á meðferð með annaðhvort zoledronsýru eða pamidronati í kjarnarannsókninni.

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

Gerð aukaverkana sem komu fram hjá þessum hópi voru sambærilegar við þær sem áður höfðu komið fram hjá fullorðnum með langt gengið krabbamein í beinum (sjá kafla 4.8). Aukaverkanirnar eru tilgreindar í töflu 6 og er þeim raðað eftir tíðni. Aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 6: Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum með alvarlegan beinstökkva¹		
<i>Taugakerfi</i>		
	Algengar:	Höfuðverkur
<i>Hjarta</i>		
	Algengar:	Hraður hjartsláttur
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>		
	Algengar:	Nefkoksbólga
<i>Meltingarferi</i>		
	Mjög algengar:	Uppköst, ógleði
	Algengar:	Kviðverkir
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>		
	Algengar:	Verkir í útlimum, liðverkir, stoðkerfisverkir
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		
	Mjög algengar:	Hiti, þreyta
	Algengar:	Bráð bólgusvörun, verkir
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>		
	Mjög algengar:	Blóðkalsíumlækkun
	Algengar:	Blóðfosfatlækkun

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

Hjá börnum með alvarlegan beinstökkva virðist zoledronsýra tengjast meira áberandi hættu á bráðri

bólguvörðun, blóðkalsíumlækkun og óútskýrðum hröðum hjartslætti, samanborið við pamidronat, en þessi munur minnkaði eftir endurteknar innrennislsgjafir.

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

5.2 Lyfjahvörf

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

Eftir að innrennsli zoledronsýru er hafið eykst plasmaþéttni zoledronsýru hratt og hámarksþéttni næst við lok innrennislisins. Í kjölfarið fylgir hratt brotthvarf í <10% af hámarki eftir 4 klst. og <1% af hámarki eftir 24 klst. Síðan kemur langt tímabil með mjög lágrí þéttni, sem ekki er umfram 0,1% af hámarki, fyrir annað innrennsli zoledronsýru á 28. degi.

Brotthvarf zoledronsýru, sem gefin er í bláæð, gerist í þremur köflum: Hratt tvíkafla brotthvarf úr almennri blóðrás með helmingunartíma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 klst. fylgt eftir með löngum brotthvarfskafla með loka helmingunartíma brotthvarfs $t_{1/2\gamma}$ 146 klst. Engin uppsöfnun varð á zoledronsýru í plasma eftir endurtekna skammta á 28 daga fresti. Zoledronsýra umbrotnar ekki og útskilst óbreytt í gegnum nýrun. Á fyrstu 24 klst. finnst $39 \pm 16\%$ af gefnum skammti í þvagi en afgangurinn er einkum bundinn beinvef. Efnið losnar síðan mjög hægt úr beinvefnum, berst út í almennu blóðrásina og brotthvarf þess verður um nýrun. Heildarúthreinsun úr líkamanum er $5,04 \pm 2,5$ l/klst. óháð skammtastærð, kyni, aldri, kynþætti og líkamspýngd. Lenging á innrennislímanum úr 5 í 15 mín. veldur 30% lækkun á þéttni zoledronsýru við lok innrennislisins, en hefur engin áhrif á flatarmál undir plasmaþéttni-tíma ferlinum.

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

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

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum með alvarlegan beinstökkva benda til þess að lyfjahvörf zoledronsýru hjá börnum á aldrinum 3 ára til 17 ára séu sambærileg við lyfjahvörf hjá

fullorðnum við sambærilega mg/kg skammta. Aldur, líkamsþyngd, kyn og kreatínínúthreinsun virðast ekki hafa áhrif á almenna útsetningu fyrir zoledronsýru.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðar eiturverkanir

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

Í meðallagi langvarandi og langvarandi eiturverkanir

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

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

Langtíma rannsóknir hjá dýrum, með endurteknum skömmum í bláæð, sýndu að öryggisbilið sem tengdist nýrnaáhrifum var þröngt, en uppsafnað NOAEL (no adverse event level) við eins skammta (1,6 mg/kg) og margskammta rannsóknir í allt að einn mánuð (0,06-0,6 mg/kg/dag) bentu ekki til áhrifa á nýru við skammta sem jafngiltu eða voru stærri en stærstu ráðlagðir skammtar sem áætlað var að nota handa sjúklingum. Langtíma endurtekin notkun skammta zoledronsýru, sem lágu umhverfis hæsta ráðlagðan skammt sem ætlaður var mönnum, olli eituráhrifum í öðrum líffærum þ.á m. meltingarvegi, lifur, milta og lungum og á svæðinu þar sem lyfið var gefið í bláæð.

Eiturverkanir á æxlun

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

Tilhneiging til stökkbreytinga og hætta á krabbameinsmyndun

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannítól
Natríumsítrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Til að koma í veg fyrir hugsanlegan ósamrýmanleika á að þynna Zoledronic Acid Hospira með 0,9% w/v natríumklóríðlausn til inndælingar eða 5% w/v glúkósalausn.

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

innrennisslönngu.

6.3 Geymslupól

3 ár

Eftir þynningu: Með hliðsjón af örverumengun á að nota þynnta innrennisslausn strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður frá blöndun fram að notkun á ábyrgð notandans og eiga almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C. Kælda lausnin á að ná stofuhita fyrir notkun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir þynningu innrennisslausnar, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

6 ml hettuglas úr glæru gleri af tegund I eða 5 ml hettuglas úr plasti, með tappa úr halóbútýlgúmmí sem húðaður er með flúorfjöllíðu og innsiglaður með álhettu með flípa til opunar.

Pakkningastærð

Zoledronic Acid Hospira er í pakkningum sem innihalda 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir notkun verður að þynna 5,0 ml af þykkni úr einu hettuglasi, eða það rúmmál þykkni sem dregið er upp eftir þörfum, með 100 ml af kalsíumfrírri innrennisslausn (0,9% w/v natríumklóríðlausn til inndælingar eða 5% w/v glúkósalausn).

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

Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennissins. Eingöngu einnota.

Einungis skal nota tæra lausn, sem ekki inniheldur agnir eða er mislituð.

Heilbrigðisstarfsfólki er ráðlagt að farga ekki ónotuðu Zoledronic Acid Hospira með heimilissorpi.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. ágúst 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn poki með 100 ml inniheldur 4 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

Einn ml af lausninni inniheldur 0,04 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml inniheldur 360 mg af natríum í hverri skammtaeiningu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

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

Fullorðnir og aldraðir

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

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

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

Meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

Fullorðnir og aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Blóðkalsíumhækkun vegna æxla:

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

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

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

Sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (skilgreind sem CLcr > 60 ml/mín.) má gefa zoledronsýru 4 mg/100 ml innrennsliislyf, lausn beint, án frekari undirbúnings. Fyrir sjúklinga með meinvörp í beinum, sem eru með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi fyrir meðferð, sem fyrir þennan hóp er skilgreind sem CLcr $30-60$ ml/mín., er mælt með minni skömmtum af Zoledronic Acid Hospira (sjá einnig kafla 4.4):

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

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

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

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

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

Börn

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

Lyfjagjöf

Gjöf í bláæð.

Zoledronic Acid Hospira innrennsli lyf, lausn á að gefa með einu innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 15 mínútum.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, skilgreind sem $CL_{Cr} > 60$ ml/mín. skal ekki þynna zoledronsýru 4 mg/100 ml innrennsli lyf, lausn frekar.

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

Vísað er í töflu 1 hér fyrir neðan hvað varðar undirbúning minni skammta fyrir sjúklinga með $CL_{Cr} \leq 60$ ml/mín. í upphafi. Fjarlægið uppgefið rúmmál af Zoledronic Acid Hospira lausn úr pokanum fyrir lyfjagjöf.

Tafla 1: Undirbúningur minni skammta af Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennsli lyfi, lausn

Úthreinsun kreatíníns í upphafi (ml/mín.)	Fjarlægið eftirfarandi magn af Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennsli lyfi, lausn (ml)	Aðlagður skammtur (mg zoledronsýru)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Ekki má blanda Zoledronic Acid Hospira við aðrar innrennsli lausnir og það á að gefa eitt sér með innrennsli í bláæð um sér innrennsli löngu.

Gæta þarf vel að vökvabúskap sjúklinga fyrir og eftir notkun Zoledronic Acid Hospira.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almenn atriði

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

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

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

Önnur lyf sem innihalda zoledronsýru sem virkt efni eru fáanleg við beinþynningu og meðferðar við Pagetssjúkdómi í beinum. Sjúklingar sem eru á meðferð með Zoledronic Acid Hospira eiga ekki að fá zoledronsýru eða nein önnur bisfosfonöt samhliða, þar sem samlegðaráhrif þessara lyfja eru ekki þekkt.

Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

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

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Beindrep

Beindrep í kjálka

Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum beindreps í kjálka hjá sjúklingum á meðferð með zoledronsýru í klínískum rannsóknum. Reynsla eftir markaðssetningu lyfsins og birtar heimildir benda

til aukinnar tíðni tilkynninga um beindrep í kjálka eftir því um hvaða tegund æxlis er að ræða (langt gengið brjóstakrabbamein, mergæxlagar). Rannsókn sýndi að beindrep í kjálka var algengara hjá sjúklingum með mergæxli en sjúklingum með önnur krabbamein (sjá kafla 5.1).

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

Íhuga á eftirtalda áhættuþætti þegar mat er lagt á líkur á því að tiltekinn einstaklingur fái beindrep í kjálka:

- Styrk bisfosfonatsins (meiri áhætta fylgir öflugri lyfjum), íkomuleið (meiri áhætta fylgir gjöf í blóðrás) og uppsafnaðan skammt bisfosfonats.
- Krabbamein, samhliða sjúkdómar (t.d. blóðleysi, blóðstorkukvillar, sýking), reykingar.
- Samhliða meðferð: krabbameinslyfjameðferð, hemlar á nýæðamyndun (sjá kafla 4.5), geislameðferð á háls og höfuð, notkun barkstera.
- Sögu um tannkvilla, lélega munnhirðu, tannholdskvilla, ífarandi tannaðgerðir (t.d. tanndráttur) og gervitennur sem falla illa að undirlaginu.

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

Meðan á meðferð stendur skal einungis framkvæma ífarandi tannaðgerðir eftir ítarlega athugun og forðast skal slíkar aðgerðir í tímalegri nálægð við gjöf zoledronsýru. Hjá sjúklingum sem fá beindrep í kjálka á meðan þeir eru í meðferð með bisfosfonötum geta tannaðgerðir valdið versnun ástandsins. Hvað varðar sjúklinga sem þurfa tannaðgerða við liggja ekki fyrir neinar upplýsingar um það hvort stöðvun meðferðar með bisfosfonötum dregur úr hættu á beindrepi í kjálka. Setja skal upp meðferðaráætlun fyrir sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánú samstarfi við lækning og tannlækni eða kjálkaskurðlækni með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga skal tímabundið hlé á meðferð með zoledronsýru þar til sjúkdómurinn gengur til baka og áhættuþættir sem hafa áhrif á sjúkdóminn hafa verið mildaðir þegar það er hægt.

Beindrep í öðrum líkamshlutum

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

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

Stoðkerfisverkir

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

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum neðanlærhnútubrotum (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfonötum, einkum hjá sjúklingum

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

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

Blóðkalsíumlækkun

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

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 360 mg af natríum í hverri skammtaeiningu sem jafngildir 18% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

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

Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka hjá sjúklingum á samhliða meðferð með zoledronsýru og lyfjum sem hamla nýæðamyndun.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Brjóstgjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

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

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

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Eftirfarandi aukaverkunum í töflu 2, hefur verið safnað saman úr klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu, aðallega eftir langtímameðferð með zoledronsýru 4 mg:

Tafla 2

Aukaverkunum er raðað eftir tíðni, hinar algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skert nýrnastarfsemi

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

Beindrep í kjálka

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

Gáttatif

Í einni slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn sem stóð yfir í 3 ár, var lagt mat á verkun og öryggi

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

Bráð bólgusvörun (acute phase reaction)

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

Afbrigðileg brot á lærlegg

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

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

Aukaverkanir sem tengjast blóðkalsíumlækkun

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

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

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

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

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

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

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

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

Tafla 3: Verkunarniðurstöður (sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fá hormónameðferð)						
	<u>Einhver sjúkdómseinkenni frá beinum (+ blóðkalsíum-hækkun vegna æxla)</u>		<u>Brot *</u>		<u>Geislameðferð á bein</u>	
	zoledronsýra 4 mg	lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	lyfleysa
N	214	208	214	208	214	208
Hlutfall sjúklinga með sjúkdómseinkennum frá beinum (%)	38	49	17	25	26	33
p-gildi	0,028		0,052		0,119	
Miðgildi tíma að	488	321	NR	NR	NR	640

Tafla 3: Verkunarniðurstöður (sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fá hormónameðferð)						
sjúkdómseinkenni frá beinum (dagar)						
p-gildi	0,009		0,020		0,055	
Tíðni sjúkdómseinkenna frá beinum	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-gildi	0,005		0,023		0,060	
Minnkun áhættu á að fá mörg sjúkdómseinkenni ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-gildi	0,002		NA		NA	

* Þar með talin hryggjarliðsbrot og brot utan hryggjarliðs

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

NR = Náðist ekki

NA = Á ekki við

Tafla 4: Verkunarniðurstöður (föst æxli önnur en krabbamein í brjóstum eða blöðruhálskirtli)

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

* Þar með talin hryggjarliðsbrot og brot utan hryggjarliðs

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

NR = Náðist ekki

NA = Á ekki við

Í þriðju III. stigs slembiröðuðu, tvíblindu rannsókninni var zoledronsýra 4 mg eða pamidronat 90 mg á 3 til 4 vikna fresti, borið saman hjá sjúklingum með mergæxlagar eða brjóstakrabbamein með að minnsta kosti einni beinkvilla. Niðurstöðurnar sýndu að zoledronsýra 4 mg hafði sambærilega verkun og 90 mg af pamidronati til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum. Greining á fjölda atvika sýndi marktæka áhættuminnkun um 16% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með zoledronsýru 4 mg miðað við sjúklinga sem fengu pamidronat. Verkunarniðurstöður er að finna í töflu 5.

Tafla 5: Verkunarniðurstöður (sjúklingar með brjóstakrabbamein og mergæxlager)

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

* Þar með talin hryggjarliðsbrot og brot utan hryggjarliðs

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

NR = Náðist ekki

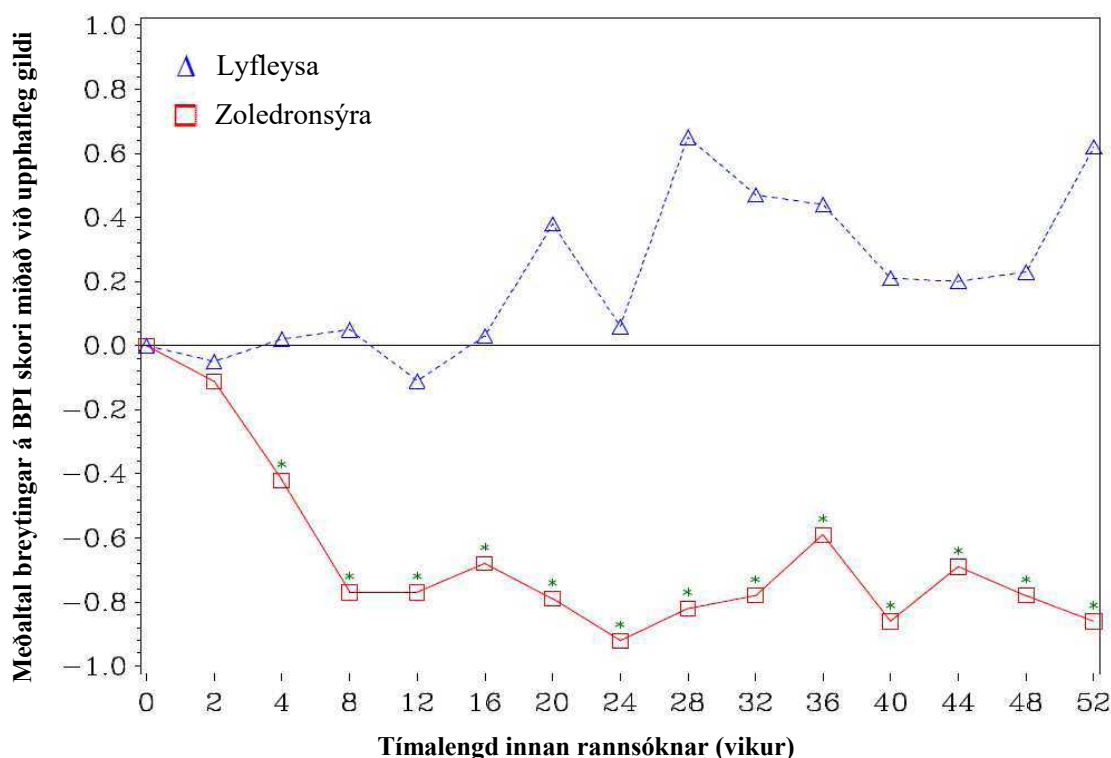
NA = Á ekki við

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

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

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

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



Rannsókn CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum á meðferð við blóðkalsíumhækkun vegna æxla

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

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

Tafla 6: Hlutfall algjörRAR svörunar eftir dögum, í sameinuðum rannsóknum á blóðkalsíumhækkun vegna æxla			
	4. dagur	7. dagur	10. dagur
Zoledronsýra 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledronsýra 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-gildi samanborið við pamidronat			

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

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

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

Börn

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

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

Meginendapunktur rannsóknarinnar var hlutfallsleg breyting á steinefnaþéttni beina í lendarhrygg eftir 12 mánaða meðferð miðað við upphafsgildi. Áætluð áhrif meðferðar á steinefnaþéttni beina voru álíka, en rannsóknin var ekki nægilega öflug til að sýna fram á að verkun zoledronsýru væri ekki síðri (non-

inferior). Sér í lagi voru engar skýrar sannanir um áhrif á tíðni beinbrota eða á verki. Greint var frá beinbrotum sem aukaverkun á löng bein í fótleggjum hjá um það bil 24% (lærleggur) og 14% (sköflungur) sjúklinga með alvarlegan beinstökkva sem fengu meðferð með zoledronsýru og 12% og 5% sjúklinga með alvarlegan beinstökkva sem fengu meðferð með pamidronati, óháð sjúkdómsgerð og orsakasamhengi, en heildartíðni beinbrota var sambærileg milli sjúklinga sem fengu meðferð með zoledronsýru og þeirra sem fengu pamidronat: 43% (32/74) samanborið við 41% (31/76). Flókið er að álykta um hættu á beinbrotum því beinbrot eru algeng hjá sjúklingum með alvarlegan beinstökkva þar sem þau eru hluti af sjúkdómsferlinu.

Gerð aukaverkana sem komu fram hjá þessum hópi voru sambærilegar við þær sem áður höfðu komið fram hjá fullorðnum með langt gengið krabbamein í beinum (sjá kafla 4.8). Aukaverkanirnar eru tilgreindar í töflu 7 og er þeim raðað eftir tíðni. Aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 7: Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum með alvarlegan beinstökkva ¹		
Taugakerfi		
	Algengar:	Höfuðverkur
Hjarta		
	Algengar:	Hraður hjartsláttur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
	Algengar:	Nefkoksbólga
Meltingarfæri		
	Mjög algengar:	Uppköst, ógleði
	Algengar:	Kviðverkir
Stoðkerfi og bandvefur		
	Algengar:	Verkir í útlimum, liðverkir, stoðkerfisverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
	Mjög algengar:	Hiti, þreyta
	Algengar:	Bráð bólgusvörun, verkir
Rannsóknaniðurstöður		
	Mjög algengar:	Blóðkalsíumlækkun
	Algengar:	Blóðfosfatlækkun

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

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

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

Brotthvarf zoledronsýru, sem gefin er í bláæð, gerist í þremur köflum: Hratt tvíkafla brotthvarf úr almennri blóðrás með helmingunartíma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 klst. fylgt eftir með löngum brotthvarfskafla með loka helmingunartíma brotthvarfs $t_{1/2\gamma}$ 146 klst. Engin uppsöfnun varð á zoledronsýru í plasma eftir endurtekna skammta á 28 daga fresti. Zoledronsýra umbrotnar ekki og útskilst óbreytt í gegnum nýrun. Á fyrstu 24 klst. finnast $39 \pm 16\%$ af gefnum skammti í þvagi en afgangurinn er einkum bundinn beinvef. Efnið losnar síðan mjög hægt úr beinvefnum, berst út í almennu blóðrásina og brotthvarf þess verður um nýrun. Heildarúthreinsun úr líkamanum er $5,04 \pm 2,5$ l/klst. óháð skammtastærð, kyni, aldri, kynþætti og líkamsþyngd. Lenging á innrennslistímanum úr 5 í 15 mín. veldur 30% lækun á þéttni zoledronsýru við lok innrennslisins, en hefur engin áhrif á flatarmál undir plasmabéttni-tíma ferlinum.

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

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

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráðar eiturverkanir

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

Í meðallagi langvarandi og langvarandi eiturverkanir

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

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

Langtíma rannsóknir hjá dýrum, með endurteknum skömmtum í bláæð, sýndu að öryggisbilið sem tengdist nýrnaáhrifum var þröngt, en uppsafnað NOAEL (no adverse event level) við eins skammta (1,6 mg/kg) og margskammta rannsóknir í allt að einn mánuð (0,06-0,6 mg/kg/dag) bentu ekki til áhrifa á nýru við skammta sem jafngiltu eða voru stærri en stærstu ráðlagðir skammtar sem áætlað var að nota handa sjúklingum. Langtíma endurtekin notkun skammta zoledronsýru, sem lágu umhverfis hæsta ráðlagðan skammt sem ætlaður var mönnum, olli eituráhrifum í öðrum líffærum þ.á m. meltingarvegi, lifur, milta og lungum og á svæðinu þar sem lyfið var gefið í bláæð.

Eiturverkanir á æxlun

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

Tilhneiging til stökkbreytinga og hætta á krabbameinsmyndun

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Natríumsítrat
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Lyfið má ekki koma í snertingu við neinar lausnir sem innihalda kalsíum og það má ekki blanda við eða gefa í bláæð með neinum öðrum lyfjum um sömu innrennisslöngu.

6.3 Geymsluþol

Óopnaður poki: 2 ár

Eftir að pokinn hefur verið rofinn: Með hliðsjón af örverumengun á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður frá blöndun fram að notkun á ábyrgð notandans og eiga almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C. Kælda lausnin á að ná stofuhita fyrir notkun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir að pokinn hefur verið rofinn, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

100 ml poki úr pólýprópýleni með stút úr pólýprópýleni sem opnaður er með því að snúa hann af og lokað er með hettu, í ytri umbúðum úr pólýester/pólýprópýleni.

Pakkningastærð

Zoledronic Acid Hospira er í pakkningum sem innihalda 1 poka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslisins. Eingöngu einnota.

Einungis skal nota tæra lausn, sem ekki inniheldur agnir eða er mislituð.

Heilbrigðisstarfsfólki er ráðlagt að farga ekki ónotuðu Zoledronic Acid Hospira með heimilissorpi.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/800/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. ágúst 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml innrennslislyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver poki með 100 ml af lausn inniheldur 5 mg af vatnsfrírri zoledronsýru (sem einhýdrat).

Hver ml af lausninni inniheldur 0,05 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar við Pagetssjúkdómi í beinum hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Áður en Zoledronic Acid Hospira er gefið verður að tryggja fullnægjandi vökvun sjúklinga. Þetta er sér í lagi mikilvægt hjá öldruðum (≥ 65 ára) og hjá sjúklingum í þvagræsimeðferð.

Mælt er með fullnægjandi inntöku kalsíums og D-vítamíns í tengslum við notkun Zoledronic Acid Hospira.

Til meðferðar við Pagetssjúkdómi eiga einungis lækningar með reynslu af meðferð við Pagetssjúkdómi í beinum að ávísa zoledronsýru. Ráðlagður skammtur er 5 mg af zoledronsýru, gefið í einum skammti með innrennslu í bláæð. Eindregið er mælt með fullnægjandi kalsíumuppbót, hjá sjúklingum með Pagetssjúkdóm, sem samsvarar að minnsta kosti 500 mg af kalsíum tvisvar sinnum á dag, í að minnsta kosti 10 daga eftir notkun Zoledronic Acid Hospira (sjá kafla 4.4).

Endurtekin meðferð við Pagetssjúkdómi: Eftir meðferð með zoledronsýru við Pagetssjúkdómi í upphafi, kemur langvarandi sjúkdómshlé hjá sjúklingum sem svara meðferðinni. Endurtekin meðferð felst í viðbótarinnrennslu 5 mg af zoledronsýru í bláæð eftir hlé í eitt ár eða lengur frá upphaflegu meðferðinni hjá sjúklingum sem hefur versnað aftur. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um endurtekna meðferð við Pagetssjúkdómi (sjá kafla 5.1).

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki má gefa sjúklingum með úthreinsun kreatínins < 35 ml/mín. zoledronsýru (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ekki þarf að breyta skammti handa sjúklingum með úthreinsun kreatínins ≥ 35 ml/mín.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skammti (sjá kafla 5.2).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki þarf að breyta skammti, vegna þess að aðgengi, dreifing og brotthvarf var svipað hjá öldruðum sjúklingum og yngri einstaklingum.

Börn

Zoledronic Acid Hospira er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir um börn yngri en 5 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar um börn á aldrinum 5 til 17 ára eru tilgreindar í kafla 5.1.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Zoledronic Acid Hospira (5 mg í 100 ml af tilbúinni innrennslislausn) er gefið með innrennsli í bláæð um innrennslisloagn með ventli, hægt og með jöfnum innrennslishraða. Ekki má gefa innrennslið á skemmri tíma en 15 mínútum. Sjá kafla 6.6 varðandi upplýsingar um innrennsli Zoledronic Acid Hospira.

Sjúklingar á meðferð með Zoledronic Acid Hospira eiga að fá fylgiseðilinn og minnisspjaldið fyrir sjúklinga.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum bisfosfonötum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með blóðkalsíumlækkun (sjá kafla 4.4).
- Verulega skert nýrnastarfsemi með úthreinsun kreatínins <35 ml/mín. (sjá kafla 4.4).
- Meðgangi og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nýrnastarfsemi

Ekki má nota Zoledronic Acid Hospira handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins <35 ml/mín.) vegna aukinnar hættu á nýrnabilun hjá þessum sjúklingum.

Greint hefur verið frá skertri nýrnastarfsemi eftir gjöf zoledronsýru (sjá kafla 4.8), einkum hjá sjúklingum sem höfðu ófullnægjandi nýrnastarfsemi fyrir eða aðra áhættuþætti svo sem háan aldur, samhliða notkun lyfja sem hafa eitruverkanir á nýru, samhliða meðferð með þvagræsilyfjum (sjá kafla 4.5) eða vökvaskort sem hefur átt sér stað eftir gjöf zoledronsýru. Skert nýrnastarfsemi hefur komið fram hjá sjúklingum eftir einn skammt. Nýrnabilun sem þarfnast skilunarmeðferðar eða sem reynst hefur banvæn, hefur mjög sjaldan átt sér stað hjá sjúklingum með undirliggjandi skerðingu á nýrnastarfsemi eða með aðra áhættuþætti sem tilgreindir eru hér að framan.

Eftirfarandi varúðarreglur skulu hafðar í huga til þess að lágmarka hættu á aukaverkunum á nýru:

- Reikna skal úthreinsun kreatínins út frá raunverulegri líkamsþyngd samkvæmt Cockcroft-Gault reiknireglunni fyrir gjöf hvers skammts af Zoledronic Acid Hospira.
- Tímabundin aukning kreatínins í sermi getur verið meiri hjá sjúklingum sem eru með undirliggjandi skerðingu á nýrnastarfsemi.
- Huga skal að eftirliti með magni kreatínins í sermi hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu.
- Nota skal zoledronsýru með varúð samhliða öðrum lyfjum sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).
- Tryggja verður viðeigandi vökvagjöf fyrir sjúklinga, sér í lagi fyrir aldraða sjúklinga og þá sem eru á þvagræsilyfjum, áður en zoledronsýra er gefin.
- Hver skammtur af zoledronsýru á ekki að vera stærri en 5 mg og innrennslistíminn á að vera að minnsta kosti 15 mínútur (sjá kafla 4.2).

Blóðkalsíumlækkun

Fyrirliggjandi blóðkalsíumlækkun verður að meðhöndla með fullnægjandi inntöku kalsíums og D-vítamíns áður en meðferð með zoledronsýru hefst (sjá kafla 4.3). Aðrar raskanir á efnaskiptum steinefna verður einnig að meðhöndla með fullnægjandi hætti (t.d. minnkaða starfsemi kalkkirtla og vanfrásog kalsíums frá meltingarvegi). Læknar ættu að íhuga klínískt eftirlit með þessum sjúklingum.

Hraðari umsetning beina er einkennandi fyrir Pagetssjúkdóm í beinum. Vegna þess hve hratt áhrif zoledronsýru á umsetningu beina koma fram getur komið fram tímabundin blóðkalsíumlækkun, stundum með einkennum, og yfirleitt er hún mest fyrstu 10 dagana eftir innrennsli zoledronsýru (sjá kafla 4.8).

Mælt er með fullnægjandi inntöku kalsíums og D-vítamíns, í tengslum við notkun zoledronsýru. Einnig er eindregið mælt með fullnægjandi kalsíumuppbót, hjá sjúklingum með Pagetssjúkdóm, sem samsvarar að minnsta kosti 500 mg af kalsíum tvisvar sinnum á dag, í að minnsta kosti 10 daga eftir notkun zoledronsýru (sjá kafla 4.2).

Upplýsa skal sjúklinga um einkenni blóðkalsíumlækkunar og hafa skal fullnægjandi klínískt eftirlit með þeim þann tíma sem áhættan er fyrir hendi. Mælt er með því að kalsíumþéttni í sermi sé mæld, hjá sjúklingum með Pagetssjúkdóm, áður en innrennsli zoledronsýru er gefið.

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá verulegum og stundum hamlandi beinverkjum, liðverkjum og/eða vöðvaverkjum hjá sjúklingum sem nota bisfosfonöt, þ.á m. zoledronsýru (sjá kafla 4.8).

Beindrep í kjálka

Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka eftir markaðssetningu lyfsins, hjá sjúklingum á meðferð með zoledronsýru við beinþynningu (sjá kafla 4.8).

Seinka skal upphafi meðferðar eða nýrri meðferðarlotu hjá sjúklingum með opin sár í mjúkvef í munni sem ekki eru gróin. Tannlæknisskoðun ásamt fyrirbyggjandi tannvernd og einstaklingsbundnu mati á ávinningi-áhættu er ráðlagt fyrir meðferð með Zoledronic Acid Hospira hjá sjúklingum með samhliða áhættuþætti.

Eftirfarandi skal haft í huga þegar lagt er mat á hættu á að sjúklingur fái beindrep í kjálka:

- Virkni lyfsins sem hamlar beineyðingu (bone resorption) (mjög öflugum lyfjum fylgir aukin hættu), íkomuleið (lyfjagjöf utan meltingarvegar fylgir aukin áhættu) og samanlagður skammtur af meðferð við beineyðingu.
- Krabbamein, samhliða sjúkdómar (t.d. blóðleysi, blóðstorkukvillar, sýking), reykingar.

- Samhliðameðferð: Barksterar, krabbameinslyfjameðferð, hemlar á nýæðamyndun, geislameðferð á höfuð og háls.
- Léleg tannhirða, sjúkdómur í tannholdi, gervitennur sem passa illa, saga um tannsjúkdóma, ífarandi tannaðgerð, t.d. tanndráttur.

Hvetja skal alla sjúklinga til að viðhalda góðri tannheilsu, fara í reglubundnar skoðanir til tannlæknis og tilkynna tafarlaust um öll einkenni frá munni svo sem lausar tennur, verk eða þrota, sár gróa ekki eða útferð er úr sárum, meðan á meðferð með zoledronsýru stendur. Gæta skal varúðar við ífarandi tannaðgerðir meðan á meðferð stendur og forðast skal slíkar aðgerðir í tímalegri nálægð við meðferð með zoledronsýru.

Setja skal upp meðferðaráætlun fyrir sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í nánu samstarfi við lækinn og tannlækni eða kjálkaskurðlækni með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga skal tímabundið hlé á meðferð með zoledronsýru þar til sjúkdómurinn gengur til baka og áhættuþættir sem hafa áhrif á sjúkdóminn hafa verið mildaðir þegar það er hægt.

Beindrep í hlust

Skýrt hefur verið frá beindrepi í hlust við notkun bisfosfónata, einkum í tengslum við langtíma meðferð. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í hlust eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverka. Hafa skal í huga hugsanlegt breindrep í hlust hjá sjúklingum sem nota bisfosfónöt og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

Afbrigðileg brot á lærlegg

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

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

Bráðaviðbrögð

Bráðaviðbrögð (acute phase reactions) eða einkenni eftir lyfjagjöf eins og hiti, vöðvaverkir, flensulík einkenni, liðverkir og höfuðverkur hafa komið fram. Meirihluti þeirra kom fram innan þriggja daga eftir gjöf Zoledronic Acid Hospira.

Bráðaviðbrögð geta stundum verið alvarleg eða langvarandi. Hægt er að draga úr tíðni einkenna eftir lyfjagjöf með því að gefa parasetamol eða íbúprófen stuttu eftir gjöf Zoledronic Acid Hospira. Einnig er ráðlagt að fresta meðferð ef sjúklingurinn er klínískt óstöðugur vegna bráðaveikinda og ef bráðaviðbrögð gætu reynst erfið (sjá kafla 4.8).

Almennt

Önnur lyf sem innihalda virka efnið zoledronsýru eru fáanleg til notkunar við krabbameinslækningar. Sjúklingar á meðferð með Zoledronic Acid Hospira eiga ekki að fá samhliðameðferð með slíkum lyfjum eða nokkru öðru bisfosfonati, þar sem samanlögð áhrif þessara lyfja eru ekki þekkt.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu. Upplýsa má sjúklinga á natríumskertu mataræði um að þetta lyf sé sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf. Zoledronsýra umbrotnar ekki í blóðrásinni og *in vitro* hefur hún ekki áhrif á cytochrom P450 ensím manna (sjá kafla 5.2). Zoledronsýra er ekki mikið bundin plasmapróteinum (um það bil 43-55% bundin) og milliverkanir vegna útruðnings lyfja sem eru mikið próteinbundin eru því ólíklegar.

Brotthvarf zoledronsýru verður með útskilnaði um nýru. Gæta skal varúðar þegar zoledronsýra er gefin samhliða lyfjum sem geta haft marktæk áhrif á nýrnastarfsemi (t.d. aminoglycosid eða þvagræsilyf sem geta valdið vökvaskorti) (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, getur almenn útsetning fyrir lyfjum sem skiljast aðallega út um nýru og notuð eru samhliða, aukist.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Notkun zoledronsýru er ekki ráðlögð hjá konum á barneignaraldri.

Meðganga

Ekki má nota Zoledronic Acid Hospira á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun zoledronsýru á meðgöngu. Rannsóknir á zoledronsýru hjá dýrum hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun, þar með talið vanskapanir (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Zoledronic Acid Hospira. Ekki er þekkt hvort zoledronsýra skilst út í brjóstamjólk.

Frjósemi

Lagt var mat á hugsanlegar aukaverkanir zoledronsýru á frjósemi foreldra og F1 kynslóðar hjá rottum. Þetta voru ýkt lyfjafræðileg áhrif sem talin eru tengjast því að sameindin hindrar flutning kalsíums í beinum, en það veldur blóðkalsíumlækkun á tímabilinu í kringum fæðingu, sem eru áhrif lyfja í flokki bisfosfonata, erfiðleikum í fæðingu (dystocia) og því var rannsókninni hætt fyrr en til stóð. Þessar niðurstöður komu því í veg fyrir að hægt væri að ákvarða endanlega hver áhrif zoledronsýru á frjósemi hjá mönnum eru.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aukaverkanir, svo sem sundl, geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Í heild var hundraðshlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir 44,7% eftir fyrstu innrennslisgjöf, 16,7% eftir aðra og 10,2% eftir þriðju innrennslisgjöf. Tíðni einstakra aukaverkana eftir fyrstu innrennslisgjöf var: hiti (17,1%), vöðvaverkir (7,8%), influensulíkur sjúkleiki (6,7%), liðverkir (4,8%) og höfuðverkur (5,1%), sjá „Bráðaviðbrögð“ hér fyrir neðan.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í töflu 1 eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkarnir eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	<i>Sjaldgæfar</i>	Inflúensa, nefkoksbólga
Blóð og eitlar	<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðleysi
Ónæmiskerfi	<i>Tíðni ekki þekkt**</i>	Ofnæmisviðbrögð, þar með talin mjög sjaldgæf tilvik berkjukrampa, ofsakláða og ofsabjúgs og tilvik bráðafnæmis/losts sem koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	<i>Algengar</i>	Blóðkalsíumlækkun *
	<i>Sjaldgæfar</i>	Minnkuð matarlyst
	<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Lækkað fosfat í blóði
Geðræn vandamál	<i>Sjaldgæfar</i>	Svefnleysi
Taugakerfi	<i>Algengar</i>	Höfuðverkur, sundl
	<i>Sjaldgæfar</i>	Drungi, húðskynstruflanir, svefnhöfgi, skjálfti, yfirlið, bragðskynstruflanir
Augu	<i>Algengar</i>	Blóðsókni í auga
	<i>Sjaldgæfar</i>	Slímhimnubólga, augnverkur
	<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Æðahjúpsbólga, grunn hvítubólga, lithimnubólga
	<i>Tíðni ekki þekkt**</i>	Hvítubólga og bólga í augntóttum
Eyru og völungarhús	<i>Sjaldgæfar</i>	Svimi
Hjarta	<i>Algengar</i>	Gáttatif
	<i>Sjaldgæfar</i>	Hjartsláttarónot
Æðar	<i>Sjaldgæfar</i>	Háþrýstingur, andlitsroði
	<i>Tíðni ekki þekkt**</i>	Lágþrýstingur (sumir sjúklingarnir voru með undirliggjandi áhættuþætti)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Sjaldgæfar</i>	Hósti, mæði
Meltingarfæri	<i>Algengar</i>	Ógleði, uppköst, niðurgangur

	<i>Sjaldgæfar</i>	Meltingartruflanir, kviðverkir í efri hluta kviðar, kviðverkir, maga- og vélindabakflæði, hægðatregða, munnþurrkur, vélindabólga, tannpína, magabólga #
Húð og undirhúð	<i>Sjaldgæfar</i>	Útbrot, ofsviti, kláði, roðaþot
Stoðkerfi og bandvefur	<i>Algengar</i>	Vöðvaverkir, liðverkir, beinverkir, bakverkir, verkir í útlimum
	<i>Sjaldgæfar</i>	Verkur í hálsi, stífleiki í stoðkerfi, þroti í liðum, vöðvakrampar, brjóstverkur frá stoðkerfi, stoðkerfisverkir, stífleiki í liðum, iktσύki, máttleysi í vöðvum
	<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Afbrigðileg neðanlærhnútubrot og brot á lærleggsbol † (aukaverkun af lyfjum í flokki bisfosfonata)
	<i>Koma örsjaldan fyrir</i>	Beindrep í hlust (aukaverkanir tengdar lyfjaflokki bisfosfónata)
	<i>Tíðni ekki þekkt**</i>	Beindrep í kjálka (sjá kafla 4.4 og 4.8 Lyfjaflokkstengd áhrif)
Nýru og þvagfæri	<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðkreatíninhækkun, óeðlilega tíð þvaglát, prótín í þvagi
	<i>Tíðni ekki þekkt**</i>	Skert nýrnastarfsemi. Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um nýrnabilun sem þarfnast skilunarmeðferðar og mjög sjaldgæfum tilvikum sem reynst hafa banvæn hjá sjúklingum með ófullnægjandi nýrnastarfsemi fyrir eða aðra áhættuþætti, svo sem háan aldur, samhliða notkun lyfja sem hafa eiturvefkanir á nýru, samhliða meðferð með þvagræsilyfjum eða vökvaskort sem átti sér stað eftir innrennslisgjöfina (sjá kafla 4.4 og 4.8 Lyfjaflokkstengd áhrif)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Mjög algengar</i>	Hiti
	<i>Algengar</i>	Inflúensulíkur sjúkleiki, kuldahrollur, þreyta, þróttleysi, verkir, lasleiki, viðbrögð á stungustað
	<i>Sjaldgæfar</i>	Bjúgur á útlimum, þorsti, bráðaviðbrögð (acute phase reaction), brjóstverkur sem ekki kemur frá hjarta
	<i>Tíðni ekki þekkt**</i>	Vökvaskortur sem er afleiðing af bráðaviðbrögðum (einkennum eftir lyfjagjöf, svo sem hita, uppköstum og niðurgangi)
Rannsóknaniðurstöður	<i>Algengar</i>	Aukið C-reactive prótein
	<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðkalsíumlækkun
# Kom fram hjá sjúklingum á samhliða meðferð með barksterum.		

- * Eingöngu algengt í Pagetssjúkdómi.
- ** Byggt á tilkynningum eftir markaðssetningu. Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.
- † Hefur komið fram eftir markaðssetningu lyfsins.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Gáttatíf

Í HORIZON – lykilrannsókn á brotum (pivotal fracture trial [PFT]) (sjá kafla 5.1) var heildartíðni gáttatífs 2,5% (96 af 3.862) hjá sjúklingum sem fengu zoledronsýru og 1,9% (75 af 3.852) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni gáttatífs sem alvarleg aukaverkun var aukin hjá sjúklingum sem fengu zoledronsýru (1,3%) (51 af 3.862) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (0,6%) (22 af 3.852). Orsakir aukinnar tíðni gáttatífs eru óþekktar. Í rannsóknunum á beinþynningu (PFT, HORIZON – rannsókn á endurteknum brotum (Recurrent Fracture Trial [RFT])) var samanlögð tíðni gáttatífs sambærileg milli zoledronsýru (2,6%) og lyfleysu (2,1%). Samanlögð tíðni gáttatífs sem alvarleg aukaverkun var 1,3% fyrir zoledronsýru og 0,8% fyrir lyfleysu.

Lyfjaflokkstengd áhrif

Skert nýrnastarfsemi

Zoledronsýra hefur verið sett í samband við skerðingu á nýrnastarfsemi sem kemur fram sem rýrnun á nýrnastarfsemi (þ.e. blóð kreatíninhækkun) og í mjög sjaldgæfum tilvikum sem bráð nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi hefur sést eftir notkun zoledronsýru, einkum hjá sjúklingum sem fyrir voru í hættu vegna ófullnægjandi nýrnastarfsemi eða aðrir áhættuþættir voru til staðar (t.d. hár aldur, krabbameinssjúklingar í krabbameinslyfjameðferð, samhliða notkun lyfja sem hafa eiturverkanir á nýru, samhliða meðferð með þvagræsilyfjum, verulegur vöskvaskortur). Flestir sjúklinganna fengu 4 mg skammt á 3-4 vikna fresti, en skert nýrnastarfsemi hefur sést hjá sjúklingum eftir einn skammt.

Í klínískri rannsókn á beinþynningu var breytingin á kreatínínúthreinsun (mæld árlega áður en lyfið var gefið), tíðni nýrnabilunar og skerðingar á nýrnastarfsemi sambærileg hjá þeim sem fengu zoledronsýru og þeim sem fengu lyfleysu á þriggja ára tímabili. Tímabundin aukning kom fram á þéttni kreatíníns í sermi innan 10 daga hjá 1,8% sjúklinga sem fengu meðferð með zoledronsýru en hjá 0,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Blóðkalsíumlækkun

Í klínískri rannsókn á beinþynningu varð umtalsverð lækkun á blóðþéttni kalsíums (innan við 1,87 mmól/l) hjá u.þ.b. 0,2% sjúklinga eftir gjöf zoledronsýru. Engin tilvik blóðkalsíumlækkunar með einkennum komu fram.

Í rannsóknunum á Pagetssjúkdómi greindist blóðkalsíumlækkun með einkennum hjá u.þ.b. 1% sjúklinga, en gekk til baka í öllum tilvikum.

Rannsóknaniðurstöður sýna að tímabundin einkennalaus kalsíumlækkun, niður fyrir eðlileg viðmiðunarmörk (undir 2,10 mmól/l) átti sér stað hjá 2,3% sjúklinga sem fengu meðferð með zoledronsýru í stórrí klínískri rannsókn, samanborið við 21% sjúklinga sem fengu meðferð með zoledronsýru í rannsóknunum á Pagetssjúkdómi. Tíðni of lágs kalsíums var miklu lægri við áframhaldandi innrennslisgjafir.

Allir sjúklingarnir fengu fullnægjandi D-vítamín og kalsíumuppbót í rannsókninni á beinþynningu eftir tíðahvörf, í rannsókninni á fyrirbyggingu klínískra brota eftir mjaðmarbrot og rannsóknunum á Pagetssjúkdómi (sjá einnig kafla 4.2). Í rannsókninni á fyrirbyggingu klínískra brota eftir nýlegt mjaðmarbrot var þéttni D-vítamíns ekki mæld reglulega en meirihluti sjúklinganna fékk hleðsluskammt af D-vítamíni fyrir gjöf zoledronsýru (sjá kafla 4.2).

Staðbundin viðbrögð

Í stórrí klínískri rannsókn var greint frá staðbundnum viðbrögðum á stungustað (0,7%), svo sem roða og þrota og/eða verk, eftir gjöf zoledronsýru.

Beindrep í kjálka

Greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum um beindrep í kjálka, einkum hjá krabbameinssjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem hamla beineyðingu, þ.á m. zoledronsýru (sjá kafla 4.4). Í stórrí klínískri rannsókn á 7.736 sjúklingum var greint frá beindrepi í kjálka hjá einum sjúklingi sem var á meðferð með zoledronsýru og einum sjúklingi sem fékk lyfleysu. Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka eftir markaðssetningu zoledronsýru.

Bráðaviðbrögð

Heildarhlutfall sjúklinga sem greindu frá bráðaviðbrögðum eða einkennum eftir lyfjagjöf (þar með talið alvarlegum tilvikum) eftir gjöf zoledronsýru er eftirfarandi (tíðni fengin úr rannsókn á meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf): hiti (18,1%), vöðvaverkir (9,4%), flensulík einkenni (7,8%), liðverkir (6,8%) og höfuðverkur (6,5%). Meirihlutinn kom fram innan fyrstu 3 daganna eftir gjöf zoledronsýru. Meirihluti þessara einkenna var vægur eða miðlungsalvarlegur og gekk til baka innan 3 daga frá því að þau komu fram. Tíðni einkennanna minnkaði við síðari árlega skammta af zoledronsýru. Hlutfall sjúklinga sem fékk aukaverkanir var lægra í minni rannsókn (19,5% eftir fyrsta innrennsli, 10,4% eftir annað innrennsli og 10,7% eftir þriðja innrennsli) þar sem fyrirbyggjandi aðgerðir gegn aukaverkunum voru notaðar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmun

Klínísk reynsla af bráðri ofskömmun er takmörkuð. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá stærri skammta en ráðlagðir eru. Við ofskömmun sem leiðir til klínískt marktækrar blóðkalsíumlækkunar má snúa því ástandi við með inntöku kalsíumuppþótar og/eða með innrennsli kalsíumglúkónats í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Verkunarháttur

Zoledronsýra tilheyrir þeim flokki bisfosfonata sem innihalda köfnunarefni og verkar einkum á bein. Hún hamlar beineyðingu sem verður fyrir tilstilli beinátufrumna.

Lyfhrif

Sértæk áhrif bisfosfonata á bein byggjast á mikilli sækni þeirra í steinefnarík bein.

Helsta sameindin sem zoledronsýra tengist í beinátufrumunni er ensímið farnesylypyrofosfatasasyntasi (FPP). Hin langa verkun zoledronsýru byggist á mikilli bindisækni í virka setið á farnesylypyrofosfatasasyntasa og sterkri bindingu við steinefni beina.

Meðferð með zoledronsýru dró hratt úr umsetningu beina, úr hækkuðum gildum eftir tíðahvörf, en fram kom að beineyðingargildi voru í lágmarki eftir 7 daga og beinmyndunargildi eftir 12 vikur. Eftir það náðu beingildi jafnvægi innan þeirra gilda sem eru eðlileg fyrir tíðahvörf. Minnkun á gildum fyrir umsetningu beina varð ekki meiri við endurtekna árlega skammtagjöf.

Klínísk verkun við meðferð á Pagetssjúkdómi í beinum

Zoledronsýra var rannsökuð hjá bæði karlkyns og kvenkyns sjúklingum, eldri en 30 ára, sem einkum voru með vægan til í meðallagi alvarlegan Pagetssjúkdóm í beinum (miðgildi sermisþéttni alkalískos fosfatasa var 2,6-3,0 föld eðlileg efri mörk aldursstærta viðmiðunarbils við upphaf þátttöku í rannsókn) staðfestan með myndgreiningu.

Sýnt var fram á verkun 5 mg af zoledronsýru með einu innrennsli samanborið við daglegan 30 mg skammt risedronats í 2 mánuði, í tveimur 6 mánaða samanburðarrannsóknum. Eftir 6 mánuði sýndi zoledronsýra 96% meðferðarsvörun (169/176) og 89% endurhvarf alkalískos fosfatasa í sermi til eðlilegra gilda (156/176), samanborið við 74% (127/171) og 58% (99/171) fyrir risedronat (öll $p < 0,001$).

Í sameinuðum upplýsingum sást eftir 6 mánuði svipuð minnkun í skori alvarleika verkja og áhrifa verkja á daglegt líf, samanborið við upphafsgildi, fyrir zoledronsýru og risedronat.

Sjúklingar sem töldust hafa svarað meðferð í lok 6 mánaða lykilrannsóknarinnar gátu fengið að taka þátt í framlengdu eftirfylgnitímabili. 153 sjúklingar sem fengu meðferð með zoledronsýru og 115 sjúklingar sem fengu meðferð með risedronati tóku þátt í framlengda eftirfylgnitímabilinu. Eftir eftirfylgni sem var að meðaltali 3,8 ár frá lyfjagjöf var hlutfall sjúklinga sem hættu á framlengda eftirfylgnitímabilinu vegna þarfar á endurtekinni meðferð (samkvæmt klínísku mati) hærra hjá þeim sem fengu risedronat (48 sjúklingar, eða 41,7%) en þeim sem fengu zoledronsýru (11 sjúklingar, eða 7,2%). Meðaltími þar til hætt var á framlengda eftirfylgnitímabilinu vegna þarfar á endurtekinni meðferð við Pagetssjúkdómi frá því upphafsskammtur var gefinn var lengri hjá þeim sem fengu zoledronsýru (7,7 ár) en þeim sem fengu risedronat (5,1 ár).

Sex sjúklingar sem náðu meðferðarsvörun 6 mánuðum eftir meðferð með zoledronsýru en versnaði aftur á framlengda eftirfylgnitímabilinu, fengu endurtekna meðferð með zoledronsýru að meðaltali 6,5 árum eftir upphaflega meðferð. Fimm af þessum 6 sjúklingum voru með alkalískan fosfatasa í sermi innan eðlilegra marka í 6 mánuði (Last Observation Carried Forward).

Gert var vefjafræðilegt mat á beinum hjá 7 sjúklingum með Pagetssjúkdóm 6 mánuðum eftir meðferð með 5 mg af zoledronsýru. Niðurstöður úr rannsóknum á beinsýnum sýndu eðlilegt bein án nokkurra vísbendinga um skerta enduruppbyggingu beina og án nokkurra vísbendinga um galla í steinefnaútfellingu í beinum. Þessar niðurstöður voru í samræmi við líffræðileg mæligildi sem bentu til þess að umsetning beina væri orðin eðlileg.

Börn

Gerð var slembuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá börnum á aldrinum 5 til 17 ára sem fengu meðferð með barksterum, voru með minnkaða steinefnaþéttni beina (BMD Z-gildi fyrir lendhrygg -0,5 eða minna) og brot vegna óverulegra áverka. Sjúklingahópurinn sem slembiraðað var í rannsókninni (ITT hópur) samanstóð af sjúklingum með nokkrar undirgerðir gigtarsjúkdóma, garnabólgujúkdóm eða Duchenne vöðvarýrnun. Rannsóknin var hönnuð þannig að 92 sjúklingar tækju þátt en hins vegar voru aðeins 34 sjúklingar skráðir og slembiraðað þannig að þeir fengu tvisvar á ári í eitt ár annaðhvort 0,05 mg/kg (hámark 5 mg) zoledronsýru sem innrennsli í bláæð eða lyfleysu. Allir sjúklingar þurftu að fá grunnmeðferð með D-vítamíni og kalsíum.

Innrennsli með zoledronsýru leiddi til aukningar á meðalmun minnstu fervika (least square (LS) mean difference) BMD Z-gildis fyrir lendhrygg um 0,41 miðað við upphafsgildi eftir 12 mánuði samanborðið við lyfleysu (95% CI: 0,02; 0,81; 18 og 16 sjúklingar, tilgreint í sömu röð). Engin áhrif sáust á BMD Z-gildi fyrir lendhrygg eftir 6 mánuði á meðferð. Eftir 12 mánuði sást tölfraðilega

marktæk ($p < 0,05$) lækkun á þremur beinumsetningarvísimum (P1NP, BSAP, NTX) hjá hópnum sem fékk zoledronsýru borið saman við lyfleysuhópinn. Engin tölfraðilega marktækur munur á heildarsteinefnainnihaldi líkamans (total body bone mineral content) kom fram þegar hópurinn sem fékk zoledronsýru var borinn saman við lyfleysuhópinn eftir 6 eða 12 mánuði. Engar skýrar vísbendingar hafa komið fram sem sýna tengsl á milli breytinga á steinefnaþéttni beina (BMD) og fyrirbyggingu brota hjá börnum með beinagrind í vexti.

Engin ný brot í hryggjarlið sáust hjá hópnum sem fékk zoledronsýru borið saman við tvö ný brot í hópnum sem fékk lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá eftir innrennsli með zoledronsýru voru liðverkir (28%), hiti (22%), uppköst (22%), höfuðverkur (22%), ógleði (17%), vöðvaverkir (17%), sársauki (17%), niðurgangur (11%) og blóðkalsíumlækkun (11%).

Fleiri sjúklingar úr hópnum sem fékk zoledronsýru greindu frá alvarlegum aukaverkunum en úr hópnum sem fékk lyfleysu (5 [27,8%] sjúklingar borið saman við 1 [6,3%] sjúkling).

Í 12 mánaða opinni framlengingu á framangreindri kjarnarannsókn komu engin ný klínísk brot fram. Hins vegar fengu 2 sjúklingar, einn í hvorum meðferðarhóp í kjarnarannsókninni (hópnum sem fékk zoledronsýru; 1/9, 11,1% og hópnum sem fékk lyfleysu: 1/14, 7,1%), ný mæld hryggjarliðabrot. Engar nýjar niðurstöður varðandi öryggi komu fram.

Með þessum rannsóknum er ekki hægt að sýna fram á upplýsingar um langtímaöryggi hjá þessum hópi.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfi sem inniheldur zoledronsýru hjá öllum undirhópnum barna við Pagetssjúkdómi í beinum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Stök og endurtekin 5 og 15 mínútna innrennsli 2, 4, 8 og 16 mg af zoledronsýru hjá 64 sjúklingum gáfu eftirfarandi upplýsingar um lyfjahvörf, sem reyndust óháð skammtastærð.

Dreifing

Eftir að innrennsli zoledronsýru hófst hækkaði plasmáþéttni virka efnisins hratt, náði hámarki í lok innrennslisins, í kjölfarið fylgdi hröð lækkun í $< 10\%$ af hámarki eftir 4 klst. og $< 1\%$ af hámarki eftir 24 klst., sem síðan fylgdi langt tímabil mjög lítillar þéttni sem ekki var yfir 0,1% af hámarksþéttni.

Brotthvarf

Brotthvarf zoledronsýru sem gefin er í bláæð á sér stað í þremur köflum: Hratt brotthvarf úr almennu blóðrásinni sem á sér stað í tveimur köflum með helmingunartímana $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 klst. sem síðan fylgir langur brotthvarfskafla með lokahelmingunartímann $t_{1/2\gamma}$ 146 klst. Ekki varð nein uppsöfnun virka efnisins í plasma eftir endurtekna skammta á 28 daga fresti. Fyrstu brotthvarfskaflarnir (α og β , með ofangreinda helmingunartíma) gefa væntanlega til kynna hraða upptöku í bein og útskilnað um nýru.

Zoledronsýra umbrotnar ekki og hún skilst út á óbreyttu formi um nýru. Á fyrstu 24 klst. endurheimtast $39 \pm 16\%$ af gefnum skammti í þvagi en það sem þá er eftir er einkum bundið beinvef. Þessi upptaka í bein er sameiginleg öllum bisfosfonötum og er væntanlega afleiðing þess hversu hliðstæð þau eru pyrofosfati að uppbyggingu. Eins og við á um önnur bisfosfonöt er zoledronsýra mjög lengi til staðar í beinum. Lyfið losnar mjög hægt úr beinvefnum út í almennu blóðrásina og brotthvarf verður um nýru. Heildarúthreinsun líkamans er $5,04 \pm 2,5$ l/klst., óháð skammti og óháð kyni, aldri, kynþætti og líkamsþyngd. Sýnt var fram á að breytileiki úthreinsunar zoledronsýru úr plasma var 36% frá einum einstaklingi til annars og 34% fyrir sama einstaklinginn. Lenging

innrennslistímans úr 5 mínútum í 15 mínútur leiddi til 30% minnkunar á þéttni zoledronsýru í lok innrennslisins en hafði engin áhrif á flatarmál undir plasmabéttni- *versus* tímaferli.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum zoledronsýru við önnur lyf. Vegna þess að zoledronsýra umbrotnar ekki í mönnum og vegna þess að efnið reyndist hafa lítil eða engin bein og/eða óafturkræf umbrotaháð hamlandi áhrif á P450 ensím, er ólíklegt að zoledronsýra minnki umbrotaúthreinsun efna sem umbrotna fyrir tilstilli cytochrom P450 ensímakerfisins. Zoledronsýra er ekki mikið bundin plasmapróteinum (um það bil 43-55% bundin) og bindingin er óháð þéttni. Milli-verkanir vegna útruðnings lyfja sem eru mikið próteinbundin eru því ólíklegar.

Sérstakir sjúklingahópar (sjá kafla 4.2)

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun zoledronsýru um nýru var í samhengi við úthreinsun kreatínins og var úthreinsun um nýru $75 \pm 33\%$ af úthreinsun kreatínins, eða að meðaltali 84 ± 29 ml/mín. (á bilinu 22 til 143 ml/mín.) hjá þeim 64 sjúklingum sem voru rannsakaðir. Sú litla aukning sem sást á $AUC_{(0-24 \text{ klst})}$, um það bil 30% til 40% hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, sem og sú staðreynd að engin uppsöfnun lyfsins á sér stað við endurtekna skammta óháð nýrnastarfsemi, bendir til þess að ekki þurfi að breyta skammti zoledronsýru við vægt skerta nýrnastarfsemi ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/mín.) og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, allt niður í kreatínin úthreinsun sem nemur 35 ml/mín. Ekki má nota zoledronsýru handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins <35 ml/mín.) vegna aukinnar hættu á nýrnabilun hjá þessum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráð eitrun

Stærsti staki skammtur gefinn í bláæð, sem ekki var banvænn, var 10 mg/kg líkamspunga hjá músum og 0,6 mg/kg hjá rottum. Í rannsóknum á stökum skömmtum með innrennsli hjá hundum þoldist vel 1,0 mg/kg (6 föld ráðlögð meðferðarútsetning hjá mönnum, á grundvelli AUC) gefið á 15 mínútum, án nokkurra áhrifa á nýru.

Í meðallagi langvarandi og langvarandi eitrun

Í rannsóknum á innrennsli í bláæð var sýnt fram á þol nýrna fyrir zoledronsýru hjá rottum sem gefin voru 0,6 mg/kg með 15 mínútna innrennsli með 3 daga millibili, alls sex sinnum (samanlagður skammtur sem jafngildir AUC gildum sem eru um það bil 6 föld meðferðarútsetning hjá mönnum) og fimm 15 mínútna innrennsli 0,25 mg/kg gefin með 2-3 vikna millibili (samanlagður skammtur sem jafngildir 7 faldri meðferðarútsetningu hjá mönnum) þoldust vel hjá hundum. Í rannsóknum á inndælingu í bláæð fóru minnkandi þeir skammtar sem þoldust vel, eftir því sem rannsóknin stóð lengur: 0,2 og 0,02 mg/kg daglega þoldust vel í 4 vikur hjá rottum og hundum, tilgreint í sömu röð, en einungis 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg hjá rottum og hundum, tilgreint í sömu röð, þegar lyfið var gefið í 52 vikur.

Langtíma endurtekin notkun með uppsafnaðri útsetningu sem fer nægilega mikið yfir mestu tilætlaða útsetningu hjá mönnum hafði í för með sér eitruverkanir á önnur líffæri, þ.e. meltingarveg og lifur og á innrennslisstað. Klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Það sem oftast kom fram við rannsóknir á endurteknum skömmtum var aukið frumkomið beinfraud í vaxtarlínunum langra beina hjá dýrum í vexti, við nærri alla skammtana, en þetta endurspeglar lyfhrif efnisins sem verkar gegn beineyðingu.

Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á fósturskemmdum voru gerðar hjá tveimur dýrategundum, í báðum tilvikum eftir notkun undir húð. Fósturskemmdir sást hjá rottum við skammta $\geq 0,2$ mg/kg og komu fram sem vanskapanir á yfirborði líkamans, iðrum og beinagrind. Gotnauð sást við minnsta skammtinn (0,01 mg/kg líkamsþyngdar) sem rannsakaður var hjá rottum. Ekki varð vart neinna fósturskemmda eða áhrifa á fósturvísu/fóstur hjá kanínum enda þótt eiturverkana á móðurina yrði vart við 0,1 mg/kg vegna minnkaðrar sermispéttni kalsíum.

Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi eiginleikar

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Natríumsítrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Lyfið má ekki komast í snertingu við neinar lausnir sem innihalda kalsíum. Hvorki má blanda Zoledronic Acid Hospira við nein önnur lyf né gefa það í bláæð með neinum öðrum lyfjum.

6.3 Geymsluþol

Órofinn poki: 2 ár

Eftir að pokinn hefur verið rofinn: 24 klst við 2°C - 8°C

Með hliðsjón af örverumengun skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ætti almennt ekki að fara yfir 24 klst við 2°C - 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Sjá upplýsingar í kafla 6.3 um geymsluaðstæður lyfsins eftir að umbúðir hafa verið rofnar í fyrsta sinn.

6.5 Gerð fláts og innihald

100 ml poki úr pólýprópýleni með stút úr pólýprópýleni sem opnaður er með því að snúa hann af og lokað er með hettu, í ytri umbúðum úr pólýester/pólýprópýleni.

Pakkningastærð

Zoledronic Acid Hospira er í pakkningum sem innihalda einn poka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eingöngu einnota.

Einungis skal nota tæra lausn, sem ekki inniheldur agnir eða er mislituð.

Ef lausnin er kæld á að leyfa henni að ná stofuhita fyrir notkun. Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslisins.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/800/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. ágúst 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

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

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 1 HETTUGLAS SEM STAKPAKKNING

1.HEITI LYFS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn
zoledronsýra

2.VIRK(T) EFNI

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

3.HJÁLPAREFNI

Lyfið inniheldur einnig mannítól, natríumsítrat og vatn fyrir stungulyf.

4.LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

4 mg/5 ml

1 hettuglas

5.AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu til notkunar í bláæð.

Þynnist fyrir notkun

Eingöngu einnota

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7.ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8.FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Stöðugt í 24 klukkustundir við 2°C – 8°C eftir þynningu.

9.SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11.NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12.MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13.LOTUNÚMER

Lot

14.AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15.NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16.UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1.HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml sæft þykkni
i.v.

2.AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3.FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4.LOTUNÚMER

Lot

5.INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6.ANNAÐ

Þynnist fyrir notkun

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 1 POKA SEM STAKPAKKNING

1.HEITI LYFS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn
zoledronsýra

2.VIRK(T) EFNI

Einn poki inniheldur 4 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

3.HJÁLPAREFNI

Lyfið inniheldur einnig mannítól, natríumsítrat, vatn fyrir stungulyf og natríumklóríð.

4.LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn
4 mg/100 ml
1 innrennslispoki

5.AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Eingöngu einnota

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7.ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8.FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9.SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11.NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12.MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/800/003

13.LOTUNÚMER

Lot

14.AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15.NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16.UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á POKA

1.HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennsliðslyf, lausn
zoledronsýra
Til notkunar í bláæð.

2.AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3.FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4.LOTUNÚMER

Lot

5.INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6.ANNAÐ

Pfizer Europe MA EEIG

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 1 HETTUGLAS SEM STAKPAKKNING

1.HEITI LYFS

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml innrennslislyf, lausn
zoledronsýra

2.VIRK(T) EFNI

Einn 100 ml poki inniheldur 5 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

3.HJÁLPAREFNI

Mannitól, natríumsítrat og vatn fyrir stungulyf.

4.LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

1 innrennslispoki

5.AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Eingöngu til notkunar í bláæð.
Eingöngu einnota

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7.ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8.FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir að pokinn hefur verið rofinn: 24 klst við 2°C – 8°C.

9.SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

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

11.NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12.MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/800/004

13.LOTUNÚMER

Lot

14.AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15.NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16.UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á POKA

1.HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml innrennsliðslyf, lausn
zoledronsýra
Til notkunar í bláæð.

2.AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3.FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4.LOTUNÚMER

Lot

5.INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6.ANNAD

Pfizer Europe MA EEIG

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn zoledronsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zoledronic Acid Hospira og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Zoledronic Acid Hospira
3. Hvernig Zoledronic Acid Hospira er notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zoledronic Acid Hospira og við hverju það er notað

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

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

2. Áður en byrjað er að gefa þér Zoledronic Acid Hospira

Fylgið nákvæmlega öllum fyrirmælum læknis.

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

Ekki má gefa þér Zoledronic Acid Hospira:

- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir zoledronsýru, öðrum bisfosfonötum (lyfjaflokkurinn sem zoledronsýra tilheyrir) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu við lækninn áður en þér er gefið Zoledronic Acid Hospira:

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

Meðan á meðferð með Zoledronic Acid Hospira stendur skaltu viðhalda góðri tannheilsu (þar með

talið reglulegri tannburstun) og fara reglulega í skoðun til tannlæknis.

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

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

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

Sjúklingar 65 ára og eldri

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

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Zoledronic Acid Hospira handa unglungum og börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zoledronic Acid Hospira

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

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

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki má gefa þunguðum konum Zoledronic Acid Hospira. Þær konur sem eru þungaðar eða telja sig vera þungaðar ættu að segja læknum frá því.

Ekki má gefa konum sem hafa barn á brjósti Zoledronic Acid Hospira.

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

Akstur og notkun véla

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

Zoledronic Acid Hospira inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig Zoledronic Acid Hospira er notað

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

Hve mikið af Zoledronic Acid Hospira er gefið

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

Hve oft verður þér gefið Zoledronic Acid Hospira

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

Hvernig er Zoledronic Acid Hospira gefið

- Zoledronic Acid Hospira er gefið sem dreypi (innrennsli) í bláæð á að minnsta kosti 15 mínútum og á að gefa eitt sér með innrennslislöngu.

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

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Segið lækninum frá eftirfarandi aukaverkunum án tafar:

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

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

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

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

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

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

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

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

Segið læknum frá eftirfarandi aukaverkunum eins fljótt og auðið er:**Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum):**

- Lítið magn af fosfati í blóði.

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

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

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

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

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

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

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 notendum):

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira

Læknir, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur veit hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira rétt (sjá kafla 6).

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zoledronic Acid Hospira inniheldur

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

Lýsing á útliti Zoledronic Acid Hospira og pakkningastærðir

Zoledronic Acid Hospira er þykkni í hettuglasi (kallað „innrennslisþykkni, lausn“). Hvert hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas með þykkni.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

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

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

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

IE

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

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

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

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

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

MT

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

NL

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

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK(Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

UPPLÝSINGAR ÆTLADAR HEILBRIGÐISSTARFSMÖNNUM

Hvernig á að blanda og gefa Zoledronic Acid Hospira

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

Blandið ekki Zoledronic Acid Hospira þykkni við lausnir sem innihalda kalsíum eða aðrar tvígildar katjónir, til dæmis Ringer-laktat lausn.

Leiðbeiningar um blöndun minni skammta Zoledronic Acid Hospira:

Dragið upp viðeigandi rúmmál þykkisins, sem hér segir:

- 4,4 ml fyrir 3,5 mg skammt.
- 4,1 ml fyrir 3,3 mg skammt.
- 3,8 ml fyrir 3,0 mg skammt.
- Eingöngu einnota. Farga skal allri ónotaðri lausn. Einungis skal nota tæra lausn sem ekki inniheldur agnir eða er mislituð. Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslisins.
- Með hliðsjón af örverumengun á að nota þynnta innrennslislausnina strax. Ef það er ekki gert eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og eiga almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C. Kæld lausn á að ná stofuhita fyrir notkun.
- Lausnin sem inniheldur zoledronsýru er gefin sem eitt innrennslí í bláæð á 15 mínútum í sér innrennslisslöngu. Meta verður vökvaastand sjúklings fyrir og eftir gjöf Zoledronic Acid Hospira, til að tryggja að sjúklingurinn sé í góðu vökvajafnvægi.
- Rannsóknir á ýmsum tegundum af innrennslisslögum úr pólývínýlklóríði, pólýetýleni og pólýprópýleni leiddu ekki í ljós neinn ósamrýmanleika við zoledronsýru.
- Engin gögn eru fyrir hendi um samrýmanleika milli Zoledronic Acid Hospira og annarra efna, sem gefin eru í bláæð og því ætti ekki að blanda Zoledronic Acid Hospira öðrum lyfjum/efnum og ætti ávallt að gefa það í gegnum aðskilda innrennslisslöngu.

Hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennslið, lausn Zoledronsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zoledronic Acid Hospira og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Zoledronic Acid Hospira
3. Hvernig Zoledronic Acid Hospira er notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zoledronic Acid Hospira og við hverju það er notað

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

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

2. Áður en byrjað er að gefa þér Zoledronic Acid Hospira

Fylgið nákvæmlega öllum fyrirmælum læknis.

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

Ekki má gefa þér Zoledronic Acid Hospira:

- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir zoledronsýru, öðrum bisfosfonötum (lyfjaflokkurinn sem zoledronsýra tilheyrir) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu við lækninn áður en þér er gefið Zoledronic Acid Hospira:

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

Meðan á meðferð með Zoledronic Acid Hospira stendur skaltu viðhalda góðri tannheilsu (þar með

talið reglulegri tannburstun) og fara reglulega í skoðun til tannlæknis.

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

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

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

Sjúklingar 65 ára og eldri

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

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Zoledronic Acid Hospira handa unglungum og börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zoledronic Acid Hospira

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

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

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki má gefa þunguðum konum Zoledronic Acid Hospira. Þær konur sem eru þungaðar eða telja sig vera þungaðar ættu að segja læknum frá því.

Ekki má gefa konum sem hafa barn á brjósti Zoledronic Acid Hospira.

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

Akstur og notkun véla

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

Zoledronic Acid Hospira inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 360 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverri skammtaeiningu. Þetta jafngildir 18% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig Zoledronic Acid Hospira er notað

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

Hve mikið af Zoledronic Acid Hospira er gefið

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

Hve oft verður þér gefið Zoledronic Acid Hospira

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

Hvernig er Zoledronic Acid Hospira gefið

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

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

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Segið lækninum frá eftirfarandi aukaverkunum án tafar:

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

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

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

- Verkir í munni, tönnum og/eða kjálka, þroti eða sár í munni eða kjálka gróa ekki, útferð úr sárum, dofi eða þyngslatilfinning í kjálka eða tannlos. Þetta geta verið einkenni beinskemmda í kjálka (beindrep í kjálka). Komi slík einkenni fram meðan á meðferð með Zoledronic Acid Hospira stendur eða eftir að meðferð er hætt skal strax segja lækni eða tannlækni frá þeim.
- Óreglulegur hjartsláttur (gáttatíf) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá zoledronsýru við beinþynningu eftir tíðahvörf. Ekki er enn vitað hvort zoledronsýra veldur þessum óreglulega

hjartslætti en þú skalt segja læknum frá því ef þú færð slík einkenni eftir að þú hefur fengið zoledronsýru.

- Veruleg ofnæmisviðbrögð: mæði, þroti einkum í andliti og hálsi.

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

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

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

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

Segið læknum frá eftirfarandi aukaverkunum eins fljótt og auðið er:

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

- Lítið magn af fosfati í blóði.

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

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

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

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

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

- Hægur hjartsláttur.
- Ringlun.
- Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta óvenjuleg brot á lærlegg komið fyrir, sérstaklega hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir verkjum, máttleysi eða óþægindum í læri, mjöðm eða nára því það geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt brot á lærleggnum.

- Millivefslungnasjúkdómur (bólga í vef sem umlykur lungnablöðrurnar)
- Flensulík einkenni, þar með talið liðbólga og þroti í liðum.
- Sársaukafullur roði og/eða þroti í augum.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 notendum):

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur veit hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira rétt (sjá kafla 6).

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zoledronic Acid Hospira inniheldur

- Virka innihaldsefnið er zoledronsýra. Hver poki með 100 ml af lausn inniheldur 4 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).
Einn ml af lausn inniheldur 0,04 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, natríumsítrat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2, Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn inniheldur natríum).

Lýsing á útliti Zoledronic Acid Hospira og pakkningastærðir

Zoledronic Acid Hospira er tær og litlaus lausn í 100 ml plastpokum, tilbúin til innrennslis. Í hverri pakkningu er einn poki sem inniheldur 4 mg af zoledronsýru.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

CZ

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

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

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

ES

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

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

IE

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

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

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

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

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

NL

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

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

UPPLÝSINGAR ÆTLAÐAR HEILBRIGÐISSTARFSMÖNNUM

Hvernig á að blanda og gefa Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn inniheldur 4 mg af zoledronsýru í 100 ml af innrennslislausn til notkunar strax hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.
- Eingöngu einnota. Farga skal allri ónotaðri lausn. Einungis skal nota tæra lausn sem ekki inniheldur agnir eða er mislituð. Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslisins.
- Með hliðsjón af örverumengun á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notandans og eiga almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C - 8°C nema þynning hafi farið fram við stýrða og gildaða smitgát. Kælda lausnin á að ná stofuhita fyrir notkun.
- Lausnin sem inniheldur zoledronsýru á ekki að þynna frekar með öðrum innrennslislausnum. Hún er gefin sem eitt innrennsli í bláæð á 15 mínútum í sér innrennslisslöngu. Meta verður vökvaástand sjúklings fyrir og eftir gjöf Zoledronic Acid Hospira, til að tryggja að sjúklingurinn sé í góðu vökvajafnvægi.
- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn má nota strax án frekari undirbúnings handa sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Handa sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi skal útbúa minni skammta samkvæmt leiðbeiningum hér á eftir.

Vísað er í töflu 1 hér fyrir neðan hvað varðar undirbúning minni skammta fyrir sjúklinga með $CL_{cr} \leq 60$ ml/mín. í upphafi. Fjarlægð tilætlað rúmmál af Zoledronic Acid Hospira innrennslislyfi úr flöskunni. Fyrir gjöf.

Tafla 1: Undirbúningur minni skammta af Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennslislyfi, lausn

Úthreinsun kreatínins í upphafi (ml/mín.)	Fjarlægð eftirfarandi magn af Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innrennslislyfi, lausn (ml)	Aðlagður skammtur (mg zoledronsýru) *
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

*Skammtar voru reiknaðir út með því að gera ráð fyrir AUC markgildinu 0.66 (mg•klst./l) ($CL_{cr} = 75$ ml/mín.). Gert er ráð fyrir að minni skammtar handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi nái sama AUC og hjá sjúklingum með úthreinsun kreatínins 75 ml/mín.

- Rannsóknir með ýmsum tegundum af innrennslisslöngum úr pólývínýlklóríði, pólýetýleni og pólýprópýleni leiddu ekki í ljós neinn ósamrýmanleika við zoledronsýru.

- Engin gögn eru fyrir hendi um samrýmanleika milli Zoledronic Acid Hospira og annarra efna, sem gefin eru í bláæð og því ætti ekki að blanda Zoledronic Acid Hospira öðrum lyfjum/efnum og ætti ávallt að gefa það í gegnum aðskilda innrennisslöngu.

Hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira

- Geymið Zoledronic Acid Hospira þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Zoledronic Acid Hospira eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður pokans.
- Eftir að pokinn hefur verið rofinn skal nota lyfið án tafar til að koma í veg fyrir örverumengun.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml innrennslislyf, lausn zoledronsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zoledronic Acid Hospira og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Zoledronic Acid Hospira
3. Hvernig gefa á Zoledronic Acid Hospira
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zoledronic Acid Hospira og við hverju það er notað

Zoledronic Acid Hospira inniheldur virka efnið zoledronsýru. Lyfið tilheyrir flokki lyfja sem nefnast bisfosfonöt og það er notað til meðferðar við Pagetssjúkdómi í beinum hjá fullorðnum.

Eðlilegt er að gamall beinvefur sé fjarlægður og í staðinn komi nýr beinvefur. Þetta ferli er kallað enduruppbygging. Við Pagetssjúkdóm er enduruppbyggingin of hröð og nýtt bein er myndað á óreglulegan hátt og er því ekki eins sterkt og venjulega. Ef ekki er veitt meðferð við sjúkdómnum geta beinin afmyndast, valdið verkjum og þau geta brotnað. Zoledronic Acid Hospira verkar með þeim hætti að koma enduruppbyggingunni í eðlilegan farveg, tryggja myndun eðlilegra beina og endurheimta með því styrk beina.

2. Áður en byrjað er að gefa þér Zoledronic Acid Hospira

Fylgið öllum leiðbeiningum læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins nákvæmlega áður en Zoledronic Acid Hospira er notað.

Ekki má gefa þér Zoledronic Acid Hospira:

- ef þú ert með ofnæmi fyrir zoledronsýru, öðrum bisfosfonötum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með blóðkalsíumlækkun (þá er of lítið kalsíum í blóðinu).
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert þunguð.
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en þér er gefið Zoledronic Acid Hospira:

- ef þú færð annað lyf sem inniheldur zoledronsýru, sem er virka efnið í Zoledronic Acid Hospira (zoledronsýra er notuð hjá fullorðnum sjúklingum með ákveðnar gerðir krabbameina til að koma í veg fyrir vandamál tengd beinum eða til að minnka magn kalsíums).
- ef þú ert með eða hefur verið með nýrnasjúkdóm.
- ef þú getur ekki tekið kalsíum fæðubótarefni.
- ef kalkkirtlarnir í hálsi þínum hafa verið fjarlægðir, að hluta eða öllu leyti.
- ef hlutar af þörmum þínum hafa verið fjarlægðir.

Greint hefur verið frá aukaverkun sem kallast beindrep í kjálka (skemmdir á kjálkabeini) hjá sjúklíngum á meðferð með zoledronsýru við beinþynningu eftir markaðssetningu þess. Beindrep í kjálka getur einni komið fram eftir að meðferð er hætt.

Mikilvægt er að reyna að koma í veg fyrir að beindrep í kjálka myndist því það er sársaukafullur sjúkdómur sem getur verið erfitt að meðhöndla. Til að draga úr hættu á að fá beindrep í kjálka eru nokkrar varúðarráðstafanir sem þú getur gripið til:

Áður en þú færð meðferð með Zoledronic Acid Hospira skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef

- þú ert með kvilla í munni eða tönnum svo sem lélega tannheilsu, tannholdssjúkdóm eða búið er að ráðgera tanndrátt;
- þú ferð ekki reglulega til tannlæknis eða hefur ekki farið í skoðun hjá tannlækni lengi;
- þú reykir (því það getur aukið líkur á tannkvillum);
- þú hefur áður fengið meðferð með bisfosfonati (notað til að koma í veg fyrir sjúkdóma í beinum);
- þú ert á meðferð með lyfjum sem kallast barksterar (svo sem prednisolon eða dexamethason);
- þú ert með krabbamein.

Læknirinn gæti beðið þig um að fara í skoðun til tannlæknis áður en meðferðin með Zoledronic Acid Hospira er hafin.

Meðan á meðferð með Zoledronic Acid Hospira stendur skaltu viðhalda góðri tannheilsu (þar með talið reglulegri tannburstun) og fara reglulega í skoðun til tannlæknis. Ef þú ert með falskar tennur skaltu ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í meðferð hjá tannlækni eða ráðgert er að þú farir í skurðaðgerð á munni (t.d. tanndrátt), skaltu láta lækinn vita um tannlækni meðferðina og láta tannlækinn vita að þú sért á meðferð með Zoledronic Acid Hospira. Hafðu tafarlaust samband við lækinn og tannlækinn ef þú finnur fyrir einhverjum vandamálum í tengslum við munninn eða tennurnar, svo sem lausum tönnum, verk eða þrota, sár gróa illa eða það er útferð úr sárum, því þetta geta verið merki um beindrep í kjálka.

Eftirlitsrannsóknir

Læknirinn á að láta gera blóðrannsókn til þess að rannsaka starfsemi nýrnanna (magn kreatínins) fyrir gjöf hvers skammts af Zoledronic Acid Hospira. Mikilvægt er að þú drekkir að minnsta kosti 2 glös af vökva (svo sem vatni) innan nokkurra klukkustunda áður en þú færð Zoledronic Acid Hospira, samkvæmt ráðleggingum heilbrigðisstarfsmannsins.

Börn og unglíngar

Zoledronic Acid Hospira er ekki ætlað þeim sem eru yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zoledronic Acid Hospira

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Mikilvægt er að læknirinn viti um öll lyf sem þú ert að nota, sérstaklega ef þú notar einhver lyf sem vitað er að hafa skaðleg áhrif á nýru (t.d. amínóglýcosíða) eða þvagræsilyf („bjúgtöflur“) sem geta valdið vökvaskorti.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má nota Zoledronic Acid Hospira við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en þetta lyf er notað.

Akstur og notkun véla

Ef þig sundlar meðan á meðferð með Zoledronic Acid Hospira stendur, máttu ekki aka eða nota vélar fyrir en þér líður betur.

Zoledronic Acid Hospira inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig gefa á Zoledronic Acid Hospira

Farið nákvæmlega eftir öllum öðrum fyrirmælum læknis eða hjúkrunarfræðings. Ef ekki er ljóst hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi.

Til meðferðar við Pagetssjúkdómi eiga einungis læknar með reynslu af meðferð við Pagetssjúkdómi í beinum að ávísa Zoledronic Acid Hospira.

Venjulegur skammtur er 5 mg, sem lækni eða hjúkrunarfræðingur gefa með einu innrennsli í bláæð í upphafi. Innrennslistíminn er að minnsta kosti 15 mínútur. Zoledronic Acid Hospira getur verkað lengur en eitt ár og lækni mun láta þig vita ef þörf er fyrir meðferð að nýju.

Vera má að lækni ráðleggi notkun kalsíum- eða D-vítamínuppbótar (t.d. töflur) í að minnsta kosti fyrstu tíu dagana eftir notkun Zoledronic Acid Hospira. Mikilvægt er að fara nákvæmlega eftir þessum fyrirmælum til þess að magn kalsíums í blóðinu verði ekki of lítið í kjölfar innrennslisins. Lækni mun veita upplýsingar um einkenni blóðkalsíumlækkunar.

Notkun Zoledronic Acid Hospira með mat eða drykk

Gætið þess að drekka nægan vökva (að minnsta kosti eitt eða tvö glös) fyrir og eftir meðferð með Zoledronic Acid Hospira, samkvæmt leiðbeiningum læknisins. Þetta hjálpar til við að koma í veg fyrir vökvaskort. Það má borða eðlilega daginn sem Zoledronic Acid Hospira er notað. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum sem nota þvagræsilyf („bjúgtöflur“) og hjá öldruðum sjúklingum (65 ára eða eldri).

Ef gleymist að nota Zoledronic Acid Hospira

Hafið samband við lækni eða sjúkrahúsið eins fljótt og auðið er til þess að fá nýjan tíma.

Áður en meðferð með Zoledronic Acid Hospira er hætt

Ef hugleitt er að hætta á meðferð með Zoledronic Acid Hospira, ætti að ræða það við lækni í næsta viðtalstíma. Lækni mun gefa ráðleggingar og ákveða hve lengi sé ráðlegt að vera á meðferð með Zoledronic Acid Hospira.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir í tengslum við fyrstu innrennslisgjöf eru mjög algengar (koma fyrir hjá meira en 30%

sjúklinga) en eru sjaldgæfari við áframhaldandi innrennslisgjafir. Flestar aukaverkanirnar, svo sem hiti og kuldaskjálfti, verkir í vöðvum eða liðum og höfuðverkur, koma fram á fyrstu þremur dögum eftir skammt af Zoledronic Acid Hospira. Einkennin eru venjulega væg eða í meðallagi alvarleg og hverfa innan þriggja daga. Læknirinn mælir hugsanlega með vægu verkjalyfi svo sem íbúprófeni eða parasetamóli til þess að draga úr þessum aukaverkunum. Líkurnar á að fá þessar aukaverkanir minnka með áframhaldandi skömmtum af Zoledronic Acid Hospira.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

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

Óreglulegur hjartsláttur (gáttatíf) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá zoledronsýru vegna beinþynningar eftir tíðahvörf. Sem stendur er óljóst hvort zoledronsýra veldur þessum óreglulega hjartslætti en þú skalt greina lækninum frá því ef þú færð slík einkenni eftir að þú hefur fengið Zoledronic Acid Hospira.

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

Þroti, roði, verkur og kláði í augum eða aukið næmi augna fyrir ljósi.

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

Hafðu samband við lækninn ef þú færð verk í eyra, útferð úr eyra og/eða sýkingu í eyra. Þetta gæti verið merki um beinskemmd í eyranu.

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

Verkur í munn og/eða kjálka, þroti eða sár í munnholi eða kjálka gróa ekki, útferð úr sárum, dofi eða þyngslatilfinning í kjálka eða tannlos. Þetta geta verið einkenni beinskemmda í kjálkanum (beindrep). Segðu lækninum og tannlækninum tafarlaust frá því ef þú finnur fyrir slíkum einkennum meðan á meðferð með Zoledronic Acid Hospira stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt.

Nýrnakvillar (t.d. minnkað þvagmagn) geta komið fram. Læknirinn á að láta gera blóðrannsókn til þess að rannsaka starfsemi nýrnanna fyrir gjöf hvers skammts af Zoledronic Acid Hospira. Mikilvægt er að þú drekkir að minnsta kosti 2 glös af vökva (svo sem vatni) innan nokkurra klukkustunda áður en þú færð Zoledronic Acid Hospira, samkvæmt ráðleggingum heilbrigðisstarfsmannsins.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú finnur fyrir einhverri af ofangreindum aukaverkunum.

Zoledronic Acid Hospira getur einnig valdið öðrum aukaverkunum

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Hiti.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Höfuðverkur, sundl, ógleði, uppköst, niðurgangur, vöðvaverkir, beinverkir og/eða liðverkir, verkir í baki, handleggjum eða fótleggjum, flensulík einkenni (t.d. þreyta, kuldaskjálfti, lið- og vöðvaverkir), kuldaskjálfti, þreytutilfinning og áhugaleysi, máttleysi, verkir, vanlíðan, þroti og/eða verkur á innrennslisstað.

Hjá sjúklingum með Pagetssjúkdóm hefur verið greint frá einkennum vegna blóðkalsíumlækkunar svo sem sinadrætti og dofa eða náladofa einkum í kringum munn.

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

Inflúensa, sýking í efri hluta öndunarfæra, fækkun rauðra blóðkorna, lystrarleysi, svefnleysi, syfja sem getur haft í för með sér skerta árvekni og áttun, náladofi eða dofi, mikil þreyta, skjálfti, tímabundið meðvitundarleysi, augnsýking eða erting eða þroti ásamt verk og roða, svimi, hækkaður blóðþrýstingur, andlitsroði, hósti, mæði, magaóþægindi, kviðverkir, hægðatregða, munnþurrkur, brjóstsviði, útbrot, mikil svitamyndun, kláði, húðroði, verkur í hálsi, stífleiki í vöðvum, beinum og/eða liðum, þroti í liðum, vöðvakrampar, verkir í öxlum, verkir í brjóstvöðvum og brjóstkassa, liðbólgur, vöðvamáttleysi, óeðlilegar niðurstöður úr prófum á nýrnastarfsemi, óeðlilega tíð þvaglát, þroti á höndum, ökkulum eða fótum, þorsti, tannpína og bragðskynstruflanir.

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

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta óvenjuleg brot á lærlegg komið fyrir, sérstaklega hjá sjúklingum á langtíma meðferð við beinþynningu. Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir verkjum, máttleysi eða óþægindum í læri, mjöðm eða nára því það geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt brot á lærleggnum. Lág gildi fosfats í blóði.

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

Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talið sundl og öndunarerfiðleikar, þroti einkum í andliti og koki, lækkaður blóðþrýstingur, vöskvaskortur sem er afleiðing af bráðaviðbrögðum (einkennum sem koma fram eftir gjöf lyfsins svo sem hita, uppköstum og niðurgangi).

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira

Læknir, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur veit hvernig á að geyma Zoledronic Acid Hospira.

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og pokanum á eftir EXP.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður órofins poka.
- Eftir að pokinn hefur verið rofinn skal nota lyfið strax til þess að komast hjá örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu venjulega ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C - 8°C. Þegar lyfið er tekið úr kæli skal láta lausnina ná stofuhita fyrir notkun.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml innrennslislausn inniheldur

- Virka innihaldsefnið er zoledronsýra. Hver poki með 100 ml af lausn inniheldur 5 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).
Einn ml af lausn inniheldur 0,05 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru: mannítól, natríumsítrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Zoledronic Acid Hospira og pakkningastærðir

Zoledronic Acid Hospira er tær og litlaus lausn í 100 ml plastpokum, tilbúin til innrennslis. Í hverri pakkningu er einn poki.

Marketing Authorisation Holder

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

Framleiðandi

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

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

DE

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

NL

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

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

AT

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

ES

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

PL

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT

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

HR

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

IE

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

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

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

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

UPPLÝSINGAR ÆTLAÐAR HEILBRIGÐISSTARFSMÖNNUM**Hvernig á að blanda og gefa Zoledronic Acid Hospira**

- Zoledronic Acid Hospira er tilbúið til notkunar.

Einnota. Farga skal allri ónotaðri lausn. Aðeins má nota tæra, agnafría og litlausa lausn. Hvorki má blanda Zoledronic Acid Hospira við önnur lyf né gefa það í bláæð með öðrum lyfjum og lyfið verður að gefa um aðskilda innrennislögn með ventli, með jöfnum innrennlishraða. Ekki má gefa innrennilið á skemmri tíma en 15 mínútum. Zoledronic Acid Hospira má ekki komast í snertingu við neinar lausnir sem innihalda kalsíum. Hafi lyfið verið geymt í kæli skal láta lausnina ná stofuhita fyrir notkun. Undirbúningur innrennslis skal fara fram við smitgát. Innrennilið skal gefið í samræmi við staðlaða starfshætti.

Hvernig geyma á Zoledronic Acid Hospira

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og pokaum á eftir EXP.
- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður órofins poka.

- Eftir að pokinn hefur verið rofinn skal nota lyfið strax til að koma í veg fyrir örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð þess sem gefur lyfið og ætti almennt ekki að fara yfir 24 klst. við 2°C - 8°C. Hafi lyfið verið geymt í kæli skal láta lausnina ná stofuhita fyrir notkun.