

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt glas með 100 ml lausn inniheldur 4 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær, 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 sem 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 bisfosfónata í bláæð mega ávísa og gefa Zoledronic acid medac. Sjúklingar á meðferð með Zoledronic acid medac eiga að fá fylgiseðilinn og minnisspjaldið fyrir sjúklinga.

Skammtar

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

Fullorðnir og aldraðir

Ráðlagður skammtur til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma sem 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 sermisþéttni kreatíníns > 400 $\mu\text{mol/l}$ 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 $\mu\text{mol/l}$ eða < 4,5 mg/dl (sjá kafla 4.4).

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

Þegar meðferð með zoledronsýru er hafin hjá sjúklingum með mergæxlager eða meinvörp í beinum frá fastaæxlum, skal ákvarða sermisþéttni kreatíníns og úthreinsun kreatíníns (CLcr). Reikna skal CLcr út frá sermisþéttni 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 sermisþéttni kreatíníns > 265 $\mu\text{mol/l}$ 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 innrennslislyf, 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 eftirfarandi skammti zoledronsýru (sjá einnig kafla 4.4):

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

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

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 zoledronsýruskal 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

Til notkunar í bláæð.

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn, á að gefa með einu innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 15 mínútum.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, sem er skilgreind sem CLcr > 60 ml/mín., skal ekki þynna zoledronsýru 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn, frekar.

Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi er ráðlagt að nota minni skammta af Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml innrennslislyfi, lausn (sjá kaflann „Skammtar“ hér að framan og kafla 4.4).

Vísað er til töflu 1 hér fyrir neðan hvað varðar undirbúning minni skammta fyrir sjúklinga með $CL_{Cr} \leq 60$ ml/mín. í upphafi. Fjarlægið tilætlað rúmmál af Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml lausn úr glasinu og setjið í staðinn sama rúmmál af sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn.

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

Úthreinsun kreatíníns í upphafi (ml/mín.)	Fjarlægið eftirfarandi magn af Zoledronic acid medac innrennslislyfi, lausn (ml)	Setjið eftirfarandi rúmmál af sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn í staðinn (ml)	Aðlagður skammtur (mg zoledronsýru í 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Ekki má blanda Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml innrennslislyfi, lausn, við aðrar innrennslislausnir. Lyfið á að gefa eitt og sér með innrennsli í bláæð um sér innrennslisslöngu.

Gæta þarf vel að vökvabúskap sjúklinga fyrir og eftir gjöf zoledronsýru.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum bisfosfonötum eða einhverju hjálparefna 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 gefið 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 ætti að fylgjast vandlega með nýrnastarfsemi.

Önnur lyf sem innihalda zoledronsýru sem virkt efni eru fánleg við beinþynningu og til meðferðar við Pagetssjúkdómi í beinum. Sjúklingar sem eru á meðferð með Zoledronic acid medac eiga ekki að fá slík lyf eða nein önnur bisfosfonöt samhliða, þar sem samanlögð áhrif 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 vökvaþurrð, fyrirliggjandi skert nýrnastarfsemi, margir meðferðarkafar með zoledronsýru 4 mg 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 það gerist 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 Zoledronic acid medac 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 $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ eða $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun vegna æxla og hins vegar $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ 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 lifrastarfsemi

Vegna þess að takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrastarfsemi 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 og eftir markaðssetningu lyfsins. 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 mjúkvæf í munni sem ekki eru gróin, nema um sé að ræða lækisfræðilegt neyðartilvik. Tannlæknisskoðun ásamt viðeigandi fyrirbyggjandi tannvernd og einstaklingsbundnu mati á ávinningi-áhættu er ráðlagt fyrir meðferð með bisfosfonötum hjá sjúklingum með samhliða áhættuþætti..

Hafa skal í huga eftirfarandi áhættuþætti við einstaklingsbundið mat á hættu á myndun beindreps í kjálka:

- hversu kröftugt bisfosfónatið er (meiri hætta eftir því sem það er kröftugra), íkomuleið (meiri hætta við notkun í bláæð (parenteral use)) og uppsafnaðan skammt bisfosfonats.
- krabbamein, samhliða sjúkdómar (t.d. blóðleysi, blóðstorkukvillar, sýkingar), reykingar.
- samhliðameðferð: krabbameinslyfjameðferð, hemlar á nýæðamyndun (sjá kafla 4.5), geislameðferð á háls og höfuð, notkun barkstera.
- saga um tannsjúkdóma, léleg munnhirða, tannvegssjúkdómar, inngripsmiklar tannaðgerðir (t.d. tanndráttur) og gervigómar sem passa illa.

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 Zoledronic acid medac 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 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 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.

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 medac.

Stoðkerfisverkir

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum og stundum vinnuhamlandi bein-, lið- og/eða vöðvaverkjum hjá sjúklingum sem fengið hafa bisfosfónöt, þ.m.t. 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 bisfosfónat.

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, tilfinningardofa 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 notað 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 kalsíumpéttni í sermi og leiðréttu verður blóðkalsíumlækkun áður en meðferð með zoledronsýru er hafin. Sjúklingar skulu fá fullnægjandi kalsíum og D-vítamínuppbót.

Natríum

Zoledronic acid medac inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hefur zoledronsýra verið gefið 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 eiturvekanir á nýru. Hafa skyldi í huga möguleika á að blóðmagnesiumlækkun komi fram meðan á meðferð stendur.

Hjá sjúklingum með mergæxlager, getur hætta á minnkaðri nýrnastarfsemi aukist þegar zoledronsýra er notuð samhliða talidomídi.

Gæta skal varúðar þegar zoledronsýru er notað 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. Æxlunar-rannsóknir með zoledronsýru hjá dýrum hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má 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 bisfosfónata, 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, því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferð með zoledronsýru stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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, kuldaþroll 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, bráðafnæmi, millivefslungnasjúkdómur. Tíðni séhverrar þessarar skilgreindu áhættu er tilgreind í töflu 2.

Aukaverkanir, settar upp í töflu

Eftirfarandi aukaverkunum í töflu 2, hefur verið safnað saman úr klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu, aðallega eftir langtíma meðferð 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 fyrirbyggjandi 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, náladoði, bragðskynstruflun, tilfinningadoði í húð, tilfinninganæmi í húð, skjálfti, svefnhöfgi.
Koma örsjaldan fyrir:	Krampar, tilfinningardofi 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 yfirliðs 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 stoðvefur		
Algengar:	Beinverkir, vöðvaverkir, liðverkir, almennir verkir.	
Sjaldgæfar:	Vöðvakrampar, beindrep í kjálka.	
Koma örsjaldan fyrir:	Beindrep í hlust (aukaverkanir tengdar lyfjaflokki bisfosfónata) og í öðrum líkamshlutum, þar með talið í lærlegg og mjöðm.	
Nýru og þvægfæri		
Algengar:	Skert nýrnastarfsemi.	
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, blóðmiga, próteinmiga.	
Mjög sjaldgæfar:	Áunnið Fanconis heilkenni.	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Algengar:	Sóthiti, flensuheilkenni (þar með talin þreyta, kuldahrollur, slapp-leiki og hitaroði).	
Sjaldgæfar:	Slen, bjúgur á útlimum, viðbrögð á stungustað (þar með talin verkur, erting, bólga, herslismyndun), brjóstverkur, þyngdaraukning bráðafnæmisviðbrögð/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 þvægfni í blóði, blóðkalsíumlækkun.	
Sjaldgæfar:	Blóðmagnesiúmlækkun, blóðkalíumlækkun.	
Mjög sjaldgæfar:	Blóðkalíumhækkun, blóðnatríumhækkun.	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skert nýrnastarfsemi

Zoledronsýra hefur verið tengt við tilkynningar um skerta nýrnastarfsemi. Gerð var greining á sameinuðum gögnum um öryggi notkunar zoledronsýru, fengnum í skráningarrannsóknunum 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 eiturvefkanir 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 með lyfjum sem hamla beineyðingu, svo sem Zoledronic acid medac (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 4 mg af zoledronsýru var gefin krabbameinssjúklingum á 3-4 vikna fresti. Orsakir aukinnar tíðni gáttatífs í þessari einu klínísku rannsókn eru ekki þekktar.

Bráð bólguvörun (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 sólarhringa 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 (tíðni, mjög sjaldgæfar):

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

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, tilfinningardofi 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 Ofskömmtnun

Klínísk reynsla af bráðri ofskömmtnun 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 kalsíums, fosfórs og magnesíums). 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.

Verkunarháttur

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

Sértæk áhrif bisfosfónata 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 langtíma-rannsóknum á dýrum hefur zoledronsýra hamlað beineyðingu (resorption), án þess að valda auka-verkunum 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 mein-vörpum. 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.

Verkun og öryggi

Niðurstöður klínískra rannsókna á vörn gegn sjúkdómseinkennum frá beinum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma sem 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 3.

Í annarri rannsókn, sem náði til fastra æsla, 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)

	Einhver sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æxla)		Brot*		Geislameðferð á bein	
	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa
N	214	208	214	208	214	208
Hlutfall sjúklinga með sjúkdóms- einkenni frá beinum (%)	38	49	17	25	26	33
p-gildi	0,028		0,052		0,119	
Miðgildi tíma að sjúkdómseinkenni 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	
Áhættuminnkun 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 Ekki náð.

NA Á ekki við.

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

	Einhver sjúkdóms-einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æxla)		Brot*		Geislameðferð á bein	
	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 sjúkdómseinkenna frá beinum	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-gildi	0,012		0,066		0,099	
Áhættuminnkun á að fá mörg einkenni**(%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-gildi	0,003		NA		NA	

* Þar með talin hryggjarliðsbrot og brot utan hryggjarliðs.

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

NR Ekki náð.

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 mergæxlagar)

	Einhver sjúkdóms-einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æxla)		Brot*		Geislameðferð á bein	
	zoledronsýra 4 mg	Pam 90 mg	zoledronsýra 4 mg	Pam 90 mg	zoledronsýra 4 mg	Pam 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 sjúkdóms-einkenna frá beinum	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-gildi	0,084		0,614		0,015	
Áhættuminnkun 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 Ekki náð

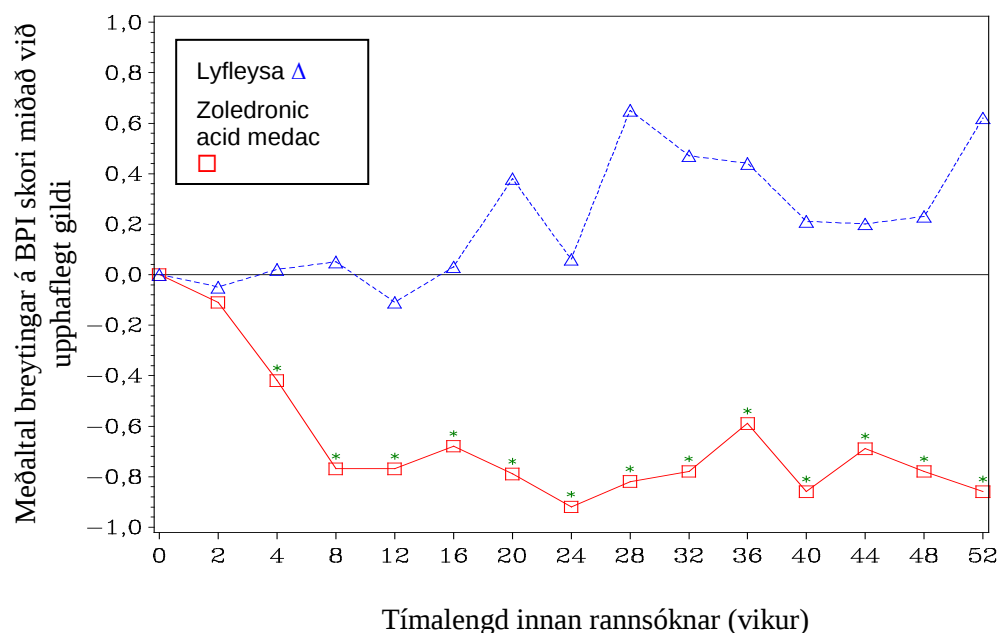
NA Á ekki við

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 samanburði 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 skammta-rannsóknum 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:

Tafla 6: Hlutfall algjörar 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 (endur-aukning 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 7: Aukaverkanir sem komu fram hjá börnum með alvarlegan beinstökkva¹

Taugakerfi	Algengar:	Höfuðverkur
Hjarta	Algengar:	Hraður hjartsláttur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar:	Nefkoksbólga
Meltingarfæri	Mjög algengar: Algengar:	Uppköst, ógleði Kviðverkir
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar:	Verkir í útlimum, liðverkir, stoðkerfisverkir.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar: Algengar:	Hiti, þreyta Bráð bólgusvörun, verkir
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar: Algengar:	Blóðkalsíumlækkun Blóðfosfatlækkun

¹Aukaverkanir sem komu fram af 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 frumlyfinu með zoledronsýru hjá öllum undirhópum barna við meðferð við blóðkalsíumlækkun vegna æxla (tumor induced hypercalcemia) og til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma sem finnast í beinum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

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

Dreifing

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 lágrí þéttni sem ekki er umfram 0,1% af hámarki fyrir annað innrennsli zoledronsýru á 28. degi.

Brotthvarf

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 umbrotar 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% lækkun 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.

Í *in vitro* rannsókn sýndi zoledronsýra litla sækni í blóðfrumur úr mönnum, þar sem meðalþéttnihlutfallið milli blóðs og plasma var 0,59, á þéttnibilinu 30 ng/ml til 5.000 ng/ml. Próteinbindingin í plasma er lág þar sem óbundni hlutinn er á bilinu 60% við 2 ng/ml til 77% við 2.000 ng/ml af zoledronsýru.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

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 dýraránskum fundust minna en 3% af gefnum skammti í saur, sem bendir til þess að lifrin hafi engu hlutverki sem máli skiptir að gegna í lyfjahvörfum zoledronsýru.

Skert nýrnastarfsemi

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.).

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 eiturvekanir

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 fengu zoledronsýru undir húð, og hundar sem fengu zoledronsýru 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 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.

Langtímarannsóknir hjá dýrum sem fengu endurtekna skammta 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 $\geq 0,2$ mg/kg skammtar undir húð. Þrátt fyrir að ekki hafi sést nein fósturskemmandi áhrif eða eiturverkanir á fóstur hjá kaninum, komu fram eiturverkanir hjá mæðrunum. Gotnauð sást við rannsóknir hjá rottum sem fengu minnsta skammtinn (0,01 mg/kg líkamsþunga).

Tilhneiging til stökkbreytinga og hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum

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
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 innrennisslönngu.

6.3 Geymslupól

Óopnað glas: 3 ár.

Eftir að umbúðir eru fyrst rofnar: Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lyfsins í 4 klst. við 2-8°C og 25°C.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika lyfsins fyrir glös, pólýetýlen, pólývínýlklóríð og pólýprópýlen innrennisslöngr og -poka (áfyllta með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9 %) fyrir stungulyf, lausn eða 5 % glúkósalausn) í 96 klst. við 2-8°C og 25°C.

Eftir að umbúðir eru fyrst rofnar og eftir þynningu: Út frá örverufræðilegu sjónarmiði 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 2-8°C nema þynning hafi átt sér stað við stýrðar og gildar aðstæður við smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust glas af gerð I með flúorfjölíðuhúðuðum halóbútýl gúmmítappa og smelluloki úr áli.

Hvert hettuglas inniheldur 100 ml af lausn.

Zoledronic acid medac er selt í pakkingum með 1 glasi eða fjölpakkingum með 4 öskjum sem innihalda 1 glas hver. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nánari upplýsingar um meðhöndlun Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml innrennslislyfi, lausn, þar með talið leiðbeiningar um undirbúning minni skammta með Zoledronic acid medac glasi sem er tilbúið til notkunar, eru í kafla 4.2.

Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslisins. Einungis til notkunar einu sinni.

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

Heilbrigðisstarfsfólki er ráðlagt að farga ekki ónotaðri Zoledronic acid medac með heimilissorpi.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 03. ágúst 2012.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. apríl 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR 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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (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 lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR 1 GLAS****1. HEITI LYFS**

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn

zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, natríumsítrat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn.
1 glas með 100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til notkunar einu sinni.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

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**

Fyrnist:

Upplýsingar um geymslutíma eftir af umbúðir hafa verið rofnar í fyrsta skipti er að finna á lyfseðlinum.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/779/004

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM (ÁN BLUE BOX)
ASKJA FYRIR 1 GLAS SEM HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU MEÐ 4 GLÖSUM

1. HEITI LYFS

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, natríumsítrat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn.

1 glas með 100 ml. Hluti af fjölpakkningu. Ekki hægt að selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til notkunar einu sinni.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

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

Fyrnist:
Upplýsingar um geymslutíma eftir af umbúðir hafa verið rofnar í fyrsta skipti er að finna á lyfseðlinum.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/779/005

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

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

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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn

zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Í einu glasi eru 4 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

Í einum ml af lausn eru 0,04 mg af zoledronsýru (sem einhýdrati).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannítól, natríumsítrat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til notkunar einu sinni.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

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

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

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

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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á FJÖLPAKKNINGUM MEÐ 4 GLÖSUM SEM PAKKAÐ ER Í GEGNSÆJA FILMU (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn

zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Í einu glasi eru 4 mg af zoledronsýru (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, natríumsítrat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn.

Fjölpaðning: 4 x 1 glas með 100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til notkunar einu sinni.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

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

Fyrnist:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/779/005

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

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

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zoledronic acid medac 4 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 medac og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zoledronic acid medac
3. Hvernig nota á Zoledronic acid medac
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zoledronic acid medac
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zoledronic acid medac og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Zoledronic acid medac 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 nota Zoledronic acid medac

Fylgið nákvæmlega öllum fyrirmælum læknis.

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

Ekki má nota Zoledronic acid medac

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir zoledronsýru, einhverju öðru bisfosfónati (flokkur efna sem Zoledronic acid medac tilheyrir) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef barn er haft á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Zoledronic acid medac er notað ef þú:

- ert með eða hefur verið með **nýrnasjúkdóm**.
- 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 medac er hafin.
- ert í **meðferð hjá tannlækni** eða átt fyrir höndum að gangast undir munnholsaðgerð; segðu tannlæknum frá því að þú sért í meðferð með Zoledronic acid medac og upplýsa læknum um meðferðina hjá tannlæknum.

Meðan á meðferð með Zoledronic acid medac 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 medac. Þú munt fá fullnægjandi viðbótarskammta af kalsíum og D-vítamíni.

Sjúklingar 65 ára og eldri

Nota má Zoledronic acid medac 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 medac handa unglingum og börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zoledronic acid medac

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega 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.
- önnur lyf sem innihalda einnig 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 medac eru ekki þekkt.
- lyf sem hamla nýæðamyndun (notuð við krabbameini), vegna þess að samhliða meðferð með þessum lyfjum og zoledronsýru hefur tengst aukinni hættu á um beindrepi í kjálka.

Meðganga og brjóstagið

Ekki á að nota Zoledronic acid medac handa þunguðum konum. Þær konur sem eru þungaðar eða telja sig vera þungaðar ættu að segja læknum frá því.

Ekki má nota Zoledronic acid medac handa konum sem hafa barn á brjósti.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

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

Zoledronic acid medac inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst „natríumlaust“.

3. Hvernig nota á Zoledronic acid medac

- Einungis heilbrigðisstarfsmenn sem eru þjálfaðir í að gefa bisfosfonöt í bláæð mega gefa Zoledronic acid medac.
- 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, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.

Hve mikið af Zoledronic acid medac er gefið

- Ráðlagður 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 þér verður gefin Zoledronic acid medac

- 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 medac 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 medac.

Hvernig Zoledronic acid medac er gefið

- Zoledronic acid medac 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 af Zoledronic acid medac 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 læknum frá eftirfarandi aukaverkunum án tafar:

Algengar: kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

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

Sjaldgæfar: kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- 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 medac 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 þvagrannsóknunum).

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/eda 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 medac stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt.

Segið læknum frá eftirfarandi aukaverkunum eins fljótt og auðið er:

Mjög algengar: kunna að koma fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Lítið magn af fosfati í blóði.

Algengar: kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Höfuðverkur og flensulík einkenni, þ.e. hiti, þreyta, lasleiki, syfja, kuldaþrollur og beinverkir, liðverkir og/eda 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: kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Ofnæmisviðbrögð.
- Lágur blóðþrýstingur.
- Brjóstverkur.
- Húðviðbrögð (roði og bólga) á innrennslisstað, útbrot, kláði.
- Hár blóðþrýstingur, mæði, sundl, svefntruflanir, breytingar á bragðskyni, skjálfti, náladofi eða dofi í höndum eða fótum, niðurgangur, 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: kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- 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 lungnablöðurnar).
- Flensulík einkenni, þar með talið liðbólga og þroti í liðum.
- Sársaukafullur roði og/eða þroti í augum.

Koma örsjaldan fyrir: kunna að koma fram hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- 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 medac

Læknir, hjúkrunarfræðingur eða lyfjafræðingur veit hvernig á að geyma Zoledronic acid medac á réttan hátt (sjá kafla 6).

Eftir að glasið hefur verið opnað á helst að nota Zoledronic acid medac innrennslislyf, lausn strax. Ef lausnin er ekki notuð strax á að geyma hana í kæli við 2°C–8°C.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zoledronic acid medac inniheldur

- Virka innihaldsefnið er zoledronsýra. Eitt glas inniheldur 4 mg af zoledronsýru.
- Önnur innihaldsefni eru: mannitól, natríumsítrat, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Zoledronic acid medac og pakkningastærðir

Zoledronic acid medac er selt sem innrennslislyf, lausn, í 100 ml litlausu glasi (tegund I) með gúmmítappa (halóbútýl, flúorfjölíðuhúðuðum) og smelluloki úr áli. Hvert glas inniheldur 100 ml af lausn.

Zoledronic acid medac er selt í pakkningum með 1 glasi eða fjölpakkningum með 4 pakkningum sem innihalda 1 glas hver.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

[vef Lyfjastofnunar](http://www.serlyfjaskra.is) (<http://www.serlyfjaskra.is>). Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Hvernig á að blanda og gefa Zoledronic acid medac

- Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn, inniheldur 4 mg af zoledronsýru í 100 ml af innrennslislausn til notkunar strax hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.
- Einungis til notkunar einu sinni. Farga skal allri ónotaðri lausn. Einungis skal nota tæra lausn sem ekki inniheldur agnir eða er mislituð. Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslisins.
- Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota innrennslislyf, lausn um leið og glasið hefur verið opnað. 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.
- Zoledronsýrulausnina má ekki þynna frekar eða blanda henni við aðrar innrennslislausnir. Hún er gefin sem eitt innrennsli í bláæð á 15 mínútum í sér innrennslisslöngu. Meta verður vökvaástand sjúklings fyrir og eftir gjöf Zoledronic acid medac, til að tryggja að sjúklingurinn sé í góðu vökvajafnvægi.
- Zoledronic acid medac 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 leiðbeiningunum 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. Fjarlægið tilætlað rúmmál af Zoledronic acid medac innrennslislyfi úr glasinu og setjið í staðinn sama rúmmál af sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 5 % glúkósalausn til inndælingar.

Ekki má blanda Zoledronic acid medac saman við lausnir sem innihalda kalsíum eða aðrar lausnir sem innihalda tvígildar katjónir, svo sem Ringer-laktat lausn.

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

Úthreinsun kreatíníns í upphafi (ml/mín.)	Fjarlægið eftirfarandi magn af Zoledronic acid medac innrennslislyfi, lausn (ml)	Setjið eftirfarandi rúmmál af sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 5% glúkósa stungulyfi, lausn í staðinn (ml)	Aðlagður skammtur (mg zoledronsýru í 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

* 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 kreatíníns 75 ml/mín.

- Rannsóknir með glösum og ýmsum tegundum af innrennslispokum og -slöngum úr pólývínýlklóríði, pólýetýleni og pólýprópýleni (áfylltum með natríumklóríðlausn 9 mg/ml

(0,9%) fyrir stungulyf eða 5 % glúkósalausn) leiddu ekki í ljós neinn ósamrýmanleika við zoledronsýru.

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

Hvernig geyma á Zoledronic acid medac

- Geymið Zoledronic acid medac þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Zoledronic acid medac eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir EXP.
- Tilbúna Zoledronic acid medac innrennisslausn skal helst nota án tafar. Sé lausnin ekki notuð strax er geymsla þess fram að notkun á ábyrgð notandans og hún ætti að vera í kæli við 2 °C – 8 °C.
- Heildartími sem líður milli þynningar, geymslu í kæli og loka lyfjagjafar má ekki fara yfir 96 klst.
- Má ekki frjósa.