

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zometa 4 mg innrennslisstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn og leysir, lausn.

Hvítt eða beinhvítt þurrefni og tær, litlaus leysir.

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 Zometa. Sjúklingar á meðferð með Zometa 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 Zometa hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun vegna æxla, sem einnig eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, að undangengnu mati á áhættu og ávinningi

meðferðar. Sjúklingar með sermisþéttni kreatínins > 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 er finnst í beinum:

Þegar meðferð með Zometa er hafin hjá sjúklingum með mergæxlager eða meinvörp í beinum frá fastaæxlum, skal ákvarða sermisþéttni kreatínins og úthreinsun kreatínins (CLcr). Reikna skal CLcr út frá sermisþéttni kreatínins með því að nota jöfnu Cockcroft-Gault. Zometa er ekki ætlað sjúklingum sem eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi fyrir meðferð, sem fyrir þennan hóp er skilgreind sem CLcr < 30 ml/mín. Sjúklingar með sermisþéttni kreatínins > 265 $\mu\text{mol/l}$ 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 Zometa (sjá einnig kafla 4.4):

Úthreinsun kreatínins í upphafi (ml/mín.)	Ráðlagður skammtur Zometa*
> 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 kreatínins 75 ml/mín.

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

- Hjá sjúklingum með eðlilegt upphafsgildi kreatínins (< 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 kreatínins (> 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 Zometa einungis haldið áfram þegar kreatínínþéttni varð að nýju innan 10% frá upphafsgildi (sjá kafla 4.4). Meðferð með Zometa 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.

Zometa 4 mg innrennslisstofn og leysi, lausn, sem búið er að blanda og 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 Zometa (sjá kaflann „Skammtar“ hér að framan og kafla 4.4).

Leiðbeiningar um blöndun minni skammta Zometa

Dragið upp viðeigandi rúmmál fullbúinnar lausnar (4 mg/5 ml), 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 blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf. Það rúmmál fullbúinnar lausnar sem dregið var upp skal þynna í 100 ml af sæfðri 0,9% w/v natríumklóríðlausn eða 5% w/v glúkósulausn. Skammtinn skal gefa með einu innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 15 mínútum.

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

Gæta þarf vel að vökvabúskap sjúklinga fyrir og eftir notkun Zometa.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efniinu, 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 Zometa 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 magnesíumþétti í sermi, eftir að meðferð með Zometa 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.

Zometa inniheldur sama virka efnið og Aclasta (zoledronsýru). Sjúklingar sem eru á meðferð með Zometa eiga ekki að fá Aclasta 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 Zometa 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 Zometa. Þættir sem geta aukið hættu á að nýrnastarfsemi versni eru vökvapurð, fyrirliggjandi skert nýrnastarfsemi, margir meðferðarkafar með Zometa 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 Zometa í ráðlögðum skömmtum til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum en þó sjaldnar.

Fyrir hverja gjöf Zometa skal mæla sermisþétti 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 Zometa. Meðferð með Zometa skal ekki haldið áfram fyrr en sermisþéttni kreatínins er að nýju orðin innan 10% frá upphafsgildi. Hefja skal meðferð með Zometa 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 kreatínins $< 30 \text{ ml/mín.}$) er ekki mælt með notkun Zometa 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 Zometa 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 meðferðarlötu 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.

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

- hversu kröftugt bisfosfonatíð er (meiri hættu eftir því sem það er kröftugra), íkomuleið (meiri hættu við notkun í bláæð (parenteral use)) og uppsafnaðan skammt bisfosfonats.
- krabbamein, samhliða sjúkdómar (t.d. blóðleysi, blóðstorkukvillar, sýking), 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 Zometa 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 bisfosfonata, einkum í tengslum við langtímameðferð. 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 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 Zometa.

Stoðkerfisverkir

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum og stundum vinnuhamlandi bein-, lið- og/eða vöðvaverkjum hjá sjúklingum sem fengið hafa Zometa. 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 Zometa, 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 Zometa. 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 Zometa 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 leiðrétta verður blóðkalsíumlækkun áður en meðferð með Zometa er hafin. Sjúklingar skulu fá fullnægjandi kalsíum- og D-vítamínuppbót.

Zometa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Hins vegar ef notuð er saltlausn (0,9% w/v natríumklóríðlausn) við að þynna Zometa fyrir gjöf þá er skammturinn af natríum sem gefinn er hærri.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hefur Zometa verið gefið samhliða algengum krabbameinslyfjum, þvagræsi-lyfjum, 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 hávirkniþvagræsi-lyfjum (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 Zometa 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 (multiple myeloma), getur hætta á minnkaðri nýrnastarfsemi aukist þegar Zometa er notað samhliða talidomidi.

Gæta skal varúðar þegar Zometa 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 brjóstagjöf

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 skal nota Zometa á meðgöngu. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að forðast að verða þungaðar.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort zoledronsýra skilst út í brjóstamjólki. Brjóstagjöf er frábending fyrir notkun Zometa (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 svefnhöfuga geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferð með Zometa 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 Zometa, 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 Zometa 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 aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu, aðallega eftir langtíma meðferð 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).

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, svefnhöfði.
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).
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Mæði, hósti, berkjuprengingar.
Mjög sjaldgæfar:	Millivefslungnasjúkdómur.
Meltingarferi	
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 þvagfæri	
Algengar:	Skert nýrnastarfsemi.
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, blóðmiga, próteinmiga.
Mjög sjaldgæfar	Áunnið Fanconis heilkenni.
Tíðni ekki þekkt:	Millivefsnýrnabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar:	Sótthiti, 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 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

Zometa hefur verið tengt við tilkynningar um skerta nýrnastarfsemi. Gerð var greining á sameinuðum gögnum um öryggi notkunar Zometa, fengnum í skráningarrannsóknum 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 Zometa (aukaverkanir) var eftirfarandi: mergæxlagar (3,2%), krabbamein í blóðruhálskirtli (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 Zometa eða öðrum bisfosfonötum, sem og samhliða notkun lyfja sem hafa eiturveirka 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 Zometa (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 Zometa (zoledronsýra) 4 mg á 3-4 vikna fresti var gefið krabbameinssjúklingum. 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 sólarhringa eftir innrennsli Zometa, 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 bisfosfonata).

Aukaverkanir sem tengjast blóðkalsíumlækkun

Blóðkalsíumlækkun er mikilvæg þekkt áhætta við notkun Zometa 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 Zometa, 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 Ofskömmtn

Klínísk reynsla af bráðri ofskömmtn Zometa 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 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, samlandi áhrif á samloðun/innrás.

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

Í fyrstu slembiröðuðu, tvíblindu samanburðarránnsókninni 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 sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun 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 sjúkdóms- einkennum 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	
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 3 Verkunarniðurstöður (föst æxli önnur en krabbamein í brjóstum eða blóðruhálskirtli)

	<u>Einhver sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun 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 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 frá beinum, 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 mergæxlager 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 4.

Tafla 4 Verkunarniðurstöður (sjúklingar með brjóstakrabbamein og mergæxlager)

	<u>Einhver sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æxla)</u>		<u>Brot*</u>		<u>Geislameðferð á bein</u>	
	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

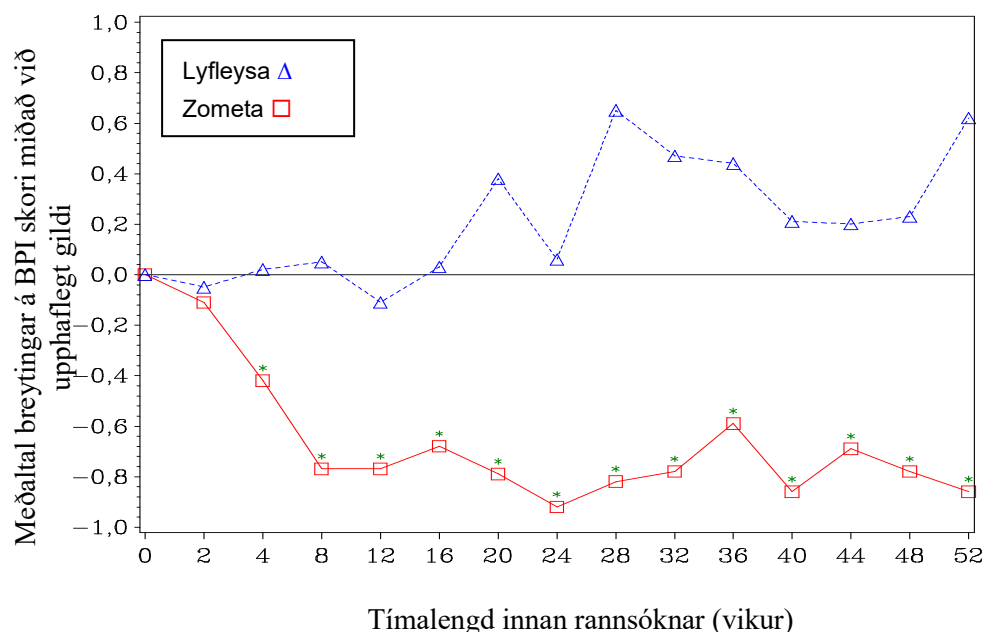
NA Á ekki við

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 5 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 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

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 bólguvörun, 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 Zometa (sjá kafla 4.8).

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

Eftir að innrennsli zoledronsýru er hafið eykst plasmabéttni zoledronsýru hratt og hámarksbéttni 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 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% 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.

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 lyfjahvarfa-upplýsingar 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 meðalþéttihlutfallið 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 lyfjafræðilega 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 fösturskemmandi 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 líkamspunga).

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

Hettuglas með þurrefni: Mannitól
Natríumsítrat
Lykja með leysi: Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Til að koma í veg fyrir hugsanlegan ósamrýmanleika á að þynna Zometa lausnina með 0,9% w/v natríumklóríðlausn eða 5% w/v glúkósalausn.

Ekki má blanda þessu lyfi saman 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 sér innrennslisslöngu.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir blöndun og þynningu: Með hliðsjón af örverumengun á að nota blandað og þynnt innrennslislyf, lausn 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 blöndun innrennslislausnar, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas með þurrefni: 6 ml litlaust hettuglas úr hýdrólýtísku gleri af gerð I (Ph. Eur.)

Lykja með leysi: 5 ml litlaus lykja úr gleri.

Stakpakkningar með 1 eða 4 hettuglösum og 1 eða 4 lykjum með vatni fyrir stungulyf, tilgreint í sömu röð.

Fjölpakkningar með 10 (10 pakkningar með 1 + 1) hettuglösum og lykjum með vatni fyrir stungulyf.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Byrja skal á því að leysa þurrefnið upp í hettuglasinu með 5 ml af vatni fyrir stungulyf, úr meðfylgjandi lykju. Þurrefnið verður að vera að fullu uppleyst áður en lausnin er dregin upp. Það magn lausnar sem nota á er síðan þynnt enn frekar í 100 ml af kalsíumfrírri innrennslislausn (0,9% w/v natríumklóríðlausn eða 5% w/v glúkósalausn).

Nánari upplýsingar um meðhöndlun Zometa, þar með talið leiðbeiningar um undirbúning minni skammta, 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 ónotuðu Zometa með heimilissorpi.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/001-003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20.03.2001
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20.03.2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

Zometa 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með 5 ml af þykkni inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

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.

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 Zometa. Sjúklingar á meðferð með Zometa 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 Zometa hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun vegna æxla, sem einnig eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, að undangengnu mati á áhættu og ávinningi meðferðar. Sjúklingar með sermispéttni kreatínins $> 400 \mu\text{mol/l}$ eða $> 4,5 \text{ mg/dl}$ 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 $< 4,5 \text{ mg/dl}$ (sjá kafla 4.4).

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

Þegar meðferð með Zometa er hafin hjá sjúklingum með mergæxlager eða meinvörp í beinum frá fastaæxlum, skal ákvarða sermispéttni kreatínins og úthreinsun kreatínins (CLcr). Reikna skal CLcr út frá sermispéttni kreatínins með því að nota jöfnu Cockcroft-Gault. Zometa er ekki ætlað sjúklingum sem eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi fyrir meðferð, sem fyrir þennan hóp er skilgreind sem CLcr $< 30 \text{ ml/mín.}$ Sjúklingar með sermispéttni kreatínins $> 265 \mu\text{mol/l}$ eða $> 3,0 \text{ mg/dl}$ 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 $30\text{-}60 \text{ ml/mín.}$, er mælt með eftirfarandi skammti Zometa (sjá einnig kafla 4.4):

Úthreinsun kreatínins í upphafi (ml/mín.)	Ráðlagður skammtur Zometa*
> 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 kreatínins 75 ml/mín.

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

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

Í klínísku rannsóknunum var meðferð með Zometa einungis haldið áfram þegar kreatínínþéttni varð að nýju innan 10% frá upphafsgildi (sjá kafla 4.4). Meðferð með Zometa 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.

Zometa 4 mg innrennslisþykkni, lausn, sem búið er að þynna 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 Zometa (sjá kaflann „Skammtar“ hér að framan og kafla 4.4).

Leiðbeiningar um blöndun minni skammta Zometa

Dragið upp viðeigandi rúmmál þykkisins, 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 þykkis sem dregið var upp skal þynna í 100 ml af sæfðri 0,9% w/v natríumklóríðlausn eða 5% w/v glúkósulausn. Skammtinn skal gefa með einu innrennsli í bláæð á að minnsta kosti 15 mínútum.

Ekki má blanda Zometa þykkni við innrennslislausnir sem innihalda kalsíum eða aðrar innrennslislausnir sem innihalda tvígildar katjónir t.d. Ringer-laktat lausn og það á að gefa eitt sér sem innrennslislausn í bláæð um sér innrennslisslöngu.

Gæta þarf vel að vökvabúskap sjúklinga fyrir og eftir notkun Zometa.

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 Zometa 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 magnesíumbéttni í sermi, eftir að meðferð með Zometa 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.

Zometa inniheldur sama virka efnið og Aclasta (zoledronsýru). Sjúklingar sem eru á meðferð með Zometa eiga ekki að fá Aclasta 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 Zometa 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 Zometa. Þættir sem geta aukið hættu á að nýrnastarfsemi versni eru vökvapurrd, fyrirliggjandi skert nýrnastarfsemi, margir meðferðarkaflar með Zometa og öðrum bisfosfonötum sem og notkun annarra lyfja sem hafa eitruverkanir 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 Zometa í ráðlögðum skömmtum til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum en þó sjaldnar.

Fyrir hverja gjöf Zometa skal mæla sermispéttni 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 Zometa. Meðferð með Zometa skal ekki haldið áfram fyrr en sermispéttni kreatíníns er að nýju orðin innan 10% frá upphafsgildi. Hefja skal meðferð með Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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 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 bisfosfonatíð er (meiri hættu eftir því sem það er kröftugra), íkomuleið (meiri hættu við notkun í bláæð (parenteral use)) og uppsafnaðan skammt bisfosfonats.
- krabbamein, samhliða sjúkdómar (t.d. blóðleysi, blóðstorkukvillar, sýking), 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 Zometa stendur. Meðan á meðferð stendur skal einungis framkvæma ifarandi 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 bisfosfonata, einkum í tengslum við langtímameðferð. 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 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 Zometa.

Stoðkerfisverkir

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum og stundum vinnuhamlandi bein-, lið- og/eða vöðvaverkjum hjá sjúklingum sem fengið hafa Zometa. 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 Zometa, 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 Zometa. 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 Zometa 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 kalsíumbéttni í sermi og leiðréttta verður blóðkalsíumlækkun áður en meðferð með Zometa er hafin. Sjúklingar skulu fá fullnægjandi kalsíum- og D-vítamínuppbót.

Zometa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Hins vegar ef notuð er saltlausn (0,9% w/v natríumklóríðlausn) við að þynna Zometa fyrir gjöf þá er skammturinn af natríum sem gefinn er hærri.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hefur Zometa verið gefið samhliða algengum krabbameinslyfjum, þvagræsi-lyfjum, 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 sermisþéttni kalsíums lengur en ætlast var til (sjá kafla 4.4).

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

Hjá sjúklingum með mergæxlager (multiple myeloma), getur hætta á minnkaðri nýrnastarfsemi aukist þegar Zometa er notað samhliða talidomidi.

Gæta skal varúðar þegar Zometa 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 eituverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki skal nota Zometa 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 Zometa (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 svefnhöfða geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferð með Zometa 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 Zometa, 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 Zometa við samþykktum ábendingum: Skert nýrnastarfsemi, beindrep í kjálka, bráð bólgusvörun, blóðkalsíumlækkun, gáttatif, bráðaofnæmi, millivefslungnasjúkdómur. Tíðni sérhvarrar 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 aukaverkanatilkyningum 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).

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, náladofti, bragðskynstruflun, tilfinningadofti í húð, tilfinninganæmi í húð, skjálfti, svefnhöfði.
Koma örsjaldan fyrir:	Krampar, tilfinningardofti 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).
Öndunarferi, 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 þvægfæri	
Algengar:	Skert nýrnastarfsemi.
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, blóðmiga, próteinmiga.
Mjög sjaldgæfar	Áunnið Fanconis heilkenni.
Tíðni ekki þekkt:	Millivefsnýrnabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar:	Sótthiti, 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 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 aukaverkunar

Skert nýrnastarfsemi

Zometa hefur verið tengt við tilkynningar um skerta nýrnastarfsemi. Gerð var greining á sameinuðum gögnum um öryggi notkunar Zometa, fengnum í skráningarrannsóknum 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 Zometa (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 Zometa 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 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 Zometa (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 Zometa (zoledronsýra) 4 mg á 3-4 vikna fresti var gefið krabbameinssjúklingum. 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 sólarhringa eftir innrennsli Zometa, 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 bisfosfonata).

Aukaverkanir sem tengjast blóðkalsíumlækkun

Blóðkalsíumlækkun er mikilvæg þekkt áhætta við notkun Zometa 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 Zometa, 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 Zometa 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 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 meinvörpum. Sýnt hefur verið fram á eftirfarandi eiginleika í forklínískum rannsóknum:

- *In vivo*: Hömlun á beineyðingu beinátá, 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 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 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 3.

Tafla 2 Verkunarniðurstöður (sjúklingar með krabbamein í blöðruhálskirtli sem fá hormónameðferð)

	<u>Einhver sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æsla)</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 sjúkdóms- einkennum 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	

	<u>Einhver sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æxla)</u>		<u>Brot*</u>		<u>Geislameðferð á bein</u>	
	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa	zoledronsýra 4 mg	Lyfleysa
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 3 Verkunarniðurstöður (föst æxli önnur en krabbamein í brjóstum eða blöðruhálskirtli)

	<u>Einhver sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun 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 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 frá beinum, 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 4.

Tafla 4 Verkunarniðurstöður (sjúklingar með brjóstakrabbamein og mergæxlager)

	<u>Einhver sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æxla)</u>		<u>Brot*</u>		<u>Geislameðferð á bein</u>	
	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 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 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 sjúkdómseinkennum** (%)	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

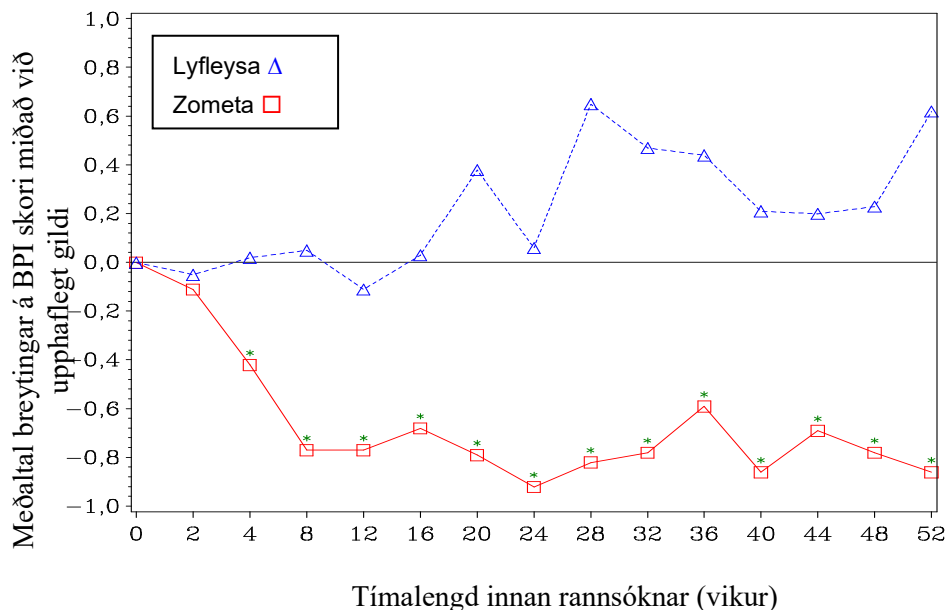
NA Á ekki við

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 sjúkdómseinkennum 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 5 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 (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 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

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 Zometa (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 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 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.

Eftir að innrennsli zoledronsýru er hafið eykst plasmabéttni zoledronsýru hratt og hámarksbéttni 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 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% 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.

Ekki liggja fyrir upplýsingar um lyfjahvörf zoledronsýru hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun eða skerta lifraráhrifsemi. *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 lyfjahvarfa-upplýsingar 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 meðalþéttihlutfallið 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, 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.

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 fóstur hjá kaninum, komu fram eiturverkanir hjá mæðrunum. Erfitt got sást við rannsóknir hjá rottum sem fengu minnsta skammtinn (0,01 mg/kg líkamspunga).

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
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Til að koma í veg fyrir hugsanlegan ósamrýmanleika á að þynna Zometa þykkni með 0,9% w/v natríumklóríðlausn eða 5% w/v glúkósalausn.

Ekki má blanda þessu lyfi saman 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 sér innrennslisslöngu.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir þynningu: Með hliðsjón af örverumengun á að nota þynnta innrennslislyfið, lausnina 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 blöndun innrennslislausnar, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas: litlaus hettuglas úr gleri með flúorpolymerhúðuðum brómóbútýl gúmmítappa og álloki með plastflípa.

Stakpakkningar með 1 eða 4 hettuglösum.

Fjölpakkningar með 10 (10 pakkningar með 1) hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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 þykkis sem dregið var upp eftir þörfum, með 100 ml af kalsíumfrírri innrennslislausn (0,9% w/v natríumklóríðlausn eða 5% w/v glúkósalausn).

Nánari upplýsingar um meðhöndlun Zometa, þar með talið leiðbeiningar um undirbúning minni skammta, 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 ónotuðu Zometa með heimilissorpi.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/004-006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24.03.2003

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20.03.2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

1. HEITI LYFS

Zometa 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Ein flaska inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

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 Zometa. Sjúklingar á meðferð með Zometa 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 Zometa hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun vegna æxla, sem einnig eru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, að undangengnu mati á áhættu og ávinningi

meðferðar. Sjúklingar með sermisþéttni kreatínins $> 400 \mu\text{mol/l}$ eða $> 4,5 \text{ mg/dl}$ 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 $< 4,5 \text{ mg/dl}$ (sjá kafla 4.4).

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

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

Sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (skilgreind sem CLcr $> 60 \text{ ml/mín.}$) 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 $30\text{--}60 \text{ ml/mín.}$, er mælt með minni skömmtum af Zometa (sjá einnig kafla 4.4):

Úthreinsun kreatínins í upphafi (ml/mín.)	Ráðlagður skammtur Zometa*
> 60	$4,0 \text{ mg}$ zoledronsýra
$50\text{--}60$	$3,5 \text{ mg}^*$ zoledronsýra
$40\text{--}49$	$3,3 \text{ mg}^*$ zoledronsýra
$30\text{--}39$	$3,0 \text{ mg}^*$ zoledronsýra

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

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

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

Í klínísku rannsóknunum var meðferð með Zometa einungis haldið áfram þegar kreatínínþéttni varð að nýju innan 10% frá upphafsgildi (sjá kafla 4.4). Meðferð með Zometa 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.

Zometa 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, skilgreind sem CLcr $> 60 \text{ ml/mín.}$ 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 Zometa (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 tilætlað rúmmál af Zometa innrennslyfi úr flöskunni og setjið í staðinn sama rúmmál af sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríðlausn til inndælingar eða 5% glúkósalausn til inndælingar.

Tafla 1 Undirbúningur minni skammta af Zometa 4 mg/100 ml innrennslyfi, lausn

Úthreinsun kreatínins í upphafi (ml/mín.)	Fjarlægið eftirfarandi magn af Zometa innrennslyfi, lausn (ml)	Setjið eftirfarandi rúmmál af sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natriumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn til inndælingar 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 Zometa 4 mg/100 ml innrennslyfi, lausn við aðrar innrennslausnir og það á að gefa eitt sér með innrennsli í bláæð um sér innrennisslöngu.

Gæta þarf vel að vökvabúskap sjúklinga fyrir og eftir notkun Zometa.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni, 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 Zometa 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 magnesíumbéttni í sermi, eftir að meðferð með Zometa 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.

Zometa inniheldur sama virka efnið og Aclasta (zoledronsýru). Sjúklingar sem eru á meðferð með Zometa eiga ekki að fá Aclasta 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 Zometa 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 Zometa. Þættir sem geta aukið hættu á að nýrnastarfsemi versni eru vökvapurð, fyrirliggjandi skert nýrnastarfsemi, margir meðferðarkafar með Zometa og öðrum bisfosfonötum sem og notkun annarra lyfja sem hafa eitruverkanir 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 Zometa í ráðlögðum skömmtum til varnar sjúkdómseinkennum frá beinum en þó sjaldnar.

Fyrir hverja gjöf Zometa 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 Zometa. Meðferð með Zometa skal ekki haldið áfram fyrr en sermisþéttni kreatíníns er að nýju orðin innan 10% frá upphafsgildi. Hefja skal meðferð með Zometa 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 Zometa 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 Zometa 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.

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

- hversu kröftugt bisfosfonatíð 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, sýking), 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 Zometa 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 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 Zometa.

Stoðkerfisverkir

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum og stundum vinnuhamlandi bein-, lið- og/eða vöðvaverkjum hjá sjúklingum sem fengið hafa Zometa. 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 Zometa, 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 langtíma meðferð 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 Zometa. 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 Zometa 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 kalsíumþéttni í sermi og leiðrétta verður

blóðkalsíumlækkun áður en meðferð með Zometa er hafin. Sjúklingar skulu fá fullnægjandi kalsíum- og D-vítamínuppbót.

Zometa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Hins vegar ef notuð er saltlausn (0,9% w/v natríumklóríðlausn) við að þynna Zometa fyrir gjöf þá er skammturinn af natríum sem gefinn er hærri.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hefur Zometa verið gefið samhliða algengum krabbameinslyfjum, þvagræsi-lyfjum, 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 hávirknipvagræsi-lyfjum (loop diuretics), vegna þess að þessi lyf gætu haft viðbótaráhrif sem leiða til lægri sermispéttni kalsíums lengur en ætlast var til (sjá kafla 4.4).

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

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

Gæta skal varúðar þegar Zometa 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 skal nota Zometa á meðgöngu. Ráðlegga skal konum á barneignaraldri að forðast að verða þungaðar.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort zoledronsýra skilst út í brjóstamjólk. Brjóstgjöf er frábending fyrir notkun Zometa (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 svefnhöfða geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, því skal gæta varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferð með Zometa 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 Zometa, 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 Zometa við samþykktum ábendingum: Skert nýrnastarfsemi, beindrep í kjálka, bráð bólgusvörun, blóðkalsíumlækkun, gáttatif, bráðaofnæmi, millivefslungnasjúkdómur. Tíðni sérhvarrar 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 aukaverkanatilkyrningum 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, náladofti, bragðskynstruflun, tilfinningadofti í húð, tilfinninganæmi í húð, skjálfti, svefnhöfði.
Koma örsjaldan fyrir:	Krampar, tilfinningardofti 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).
Öndunarferi, 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 þvægfæri	
Algengar:	Skert nýrnastarfsemi.
Sjaldgæfar:	Bráð nýrnabilun, blóðmiga, próteinmiga.
Mjög sjaldgæfar	Áunnið Fanconis heilkenni.
Tíðni ekki þekkt:	Millivefsnýrnabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar:	Sótthiti, 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 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 aukaverkunar

Skert nýrnastarfsemi

Zometa hefur verið tengt við tilkynningar um skerta nýrnastarfsemi. Gerð var greining á sameinuðum gögnum um öryggi notkunar Zometa, fengnum í skráningarrannsóknum 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 Zometa (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 Zometa 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 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 Zometa (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 Zometa (zoledronsýra) 4 mg á 3-4 vikna fresti var gefið krabbameinssjúklingum. 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 sólarhringa eftir innrennsli Zometa, 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 bisfosfonata).

Aukaverkanir sem tengjast blóðkalsíumlækkun

Blóðkalsíumlækkun er mikilvæg þekkt áhætta við notkun Zometa 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 Zometa, 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 Zometa 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 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 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 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)

	<u>Einhver sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun 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 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)

	<u>Einhver sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun 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 sjúkdómseinkennum 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 frá beinum, 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 mergæxlager 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 sjúkdóms- einkenni frá beinum (+ blóðkalsíumhækkun vegna æxla)</u>		<u>Brot*</u>		<u>Geislameðferð á bein</u>	
	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

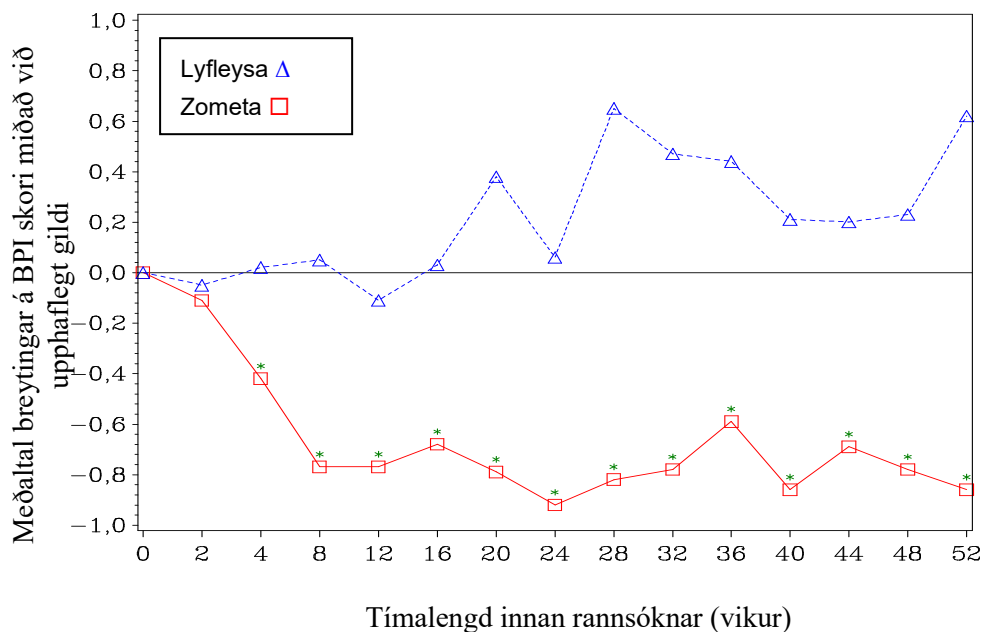
NA Á ekki við

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 fyrirliggjandi 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 Zometa (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 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 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.

Eftir að innrennsli zoledronsýru er hafið eykst plasmabéttni zoledronsýru hratt og hámarksbéttni 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 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% 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.

Ekki liggja fyrir upplýsingar um lyfjahvörf zoledronsýru hjá sjúklingum með blóðkalsíumhækkun eða skerta lifraráhrifsemi. *In vitro* hamla 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 lyfjahvarfa-upplýsingar 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 meðalþéttihlutfallið 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 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 líkamspunga).

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
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 Geymslupól

Óopnuð flaska: 3 ár.

Eftir að flaskan hefur verið opnuð: Með hliðsjón af örverumengun á að nota innrennisslyf, lausn 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 $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$. Kælda lausnin á að ná stofuhita fyrir notkun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

100 ml af lausn í gegnsærri, litlausri, plastflösku (cycloolefinic fjölíða), lokaðri með brómóbútýl gúmmítappa, sem er húðaður með flúolocarbone fjölíðu, og álloki með smelluhluta úr polýprópýleni.

Stakpakkningar með 1 flösku.

Fjölpakkningar með 4 (4x 1) eða 5 (5x 1) flöskum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Nánari upplýsingar um meðhöndlun Zometa, þar með talið leiðbeiningar um undirbúning minni skammta þar sem notað er Zometa í flösku 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 ónotuðu Zometa með heimilissorpi.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/007-9

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20.03.2001

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20.03.2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Austurríki

Eða

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spánn

Eða

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

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 FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 1 HETTUGLAS OG 1 LYKJU, SEM EIN PAKKNING (ÞAR MEÐ TALINN BLÁI RAMMAREITURINN)

ASKJA FYRIR 4 HETTUGLÖS OG 4 LYKJUR, SEM EIN PAKKNING (ÞAR MEÐ TALINN BLÁI RAMMAREITURINN)

1. HEITI LYFS

Zometa 4 mg innrennslisstofn og leysir, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól og natríumsítrat.
Lykjan með leysinum inniheldur vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn og leysir, lausn

1 hettuglas 4 mg
1 lykja með 5 ml leysi
4 hettuglös 4 mg
4 lykjur með 5 ml leysi

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

EXP

Notið strax eftir blöndun og þynningu.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/001	1 hettuglas og 1 lykja
EU/1/01/176/002	4 hettuglös og 4 lykjur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Opnið hér

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**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

ASKJA FYRIR 1 HETTUGLAS OG 1 LYKJU, SEM MILLIPAKKNING (ÁN BLÁA RAMMAREITSINS)

1. HEITI LYFS

Zometa 4 mg innrennslisstofn og leysir, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól og natríumsítrat.
Lykjan með leysinum inniheldur vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn og leysir, lausn

1 hettuglas 4 mg
1 lykja með 5 ml leysi
Hluti af fjölpakkningu sem í eru tíu pakkningar, sem hver um sig inniheldur eitt hettuglas og eina lykju

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

EXP

Notið strax eftir blöndun og þynningu.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Opnið hér

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI FJÖLPAKKNINGA SEM PAKKAÐ ER Í FILMU (ÞAR MEÐ TALINN BLÁI RAMMAREITURINN)

1. HEITI LYFS

Zometa 4 mg innrennslisstofn og leysir, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól og natríumsítrat.
Lykjan með leysinum inniheldur vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn og leysir, lausn

Fjölpakkning sem í eru tíu pakkningar, sem hver um sig inniheldur eitt hettuglas og eina lykju.

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

EXP

Notið strax eftir blöndun og þynningu.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/003

13. LOTUNÚMER

Lot

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

MERKIMÍÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zometa 4 mg innrennslisstofn, lausn
zoledronsýra
Einungis 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

Eftir blöndun er lausnin stöðug í 24 klst. við 2°C - 8°C.

Firmamerki markaðsleyfishafa.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI LYKJU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Zometa
Vatn fyrir stungulyf 5 ml

2. AÐFERÐIR VIÐ LYFJAGJÖF

Notið allt innihaldið.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR 1 HETTUGLAS, SEM EIN PAKKNING (ÞAR MEÐ TALINN BLÁI RAMMAREITURINN)

ASKJA FYRIR 4 HETTUGLÖS, SEM EIN PAKKNING (ÞAR MEÐ TALINN BLÁI RAMMAREITURINN)

1. HEITI LYFS

Zometa 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól, natriúmsítrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 5 ml

4 hettuglös með 5 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

EXP

Notið strax eftir þynningu.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/004	1 hettuglas
EU/1/01/176/005	4 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Opnið hér

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni 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**ASKJA FYRIR 1 HETTUGLAS, SEM MILLIPAKKNING (ÁN BLÁA RAMMAREITSINS)****1. HEITI LYFS**

Zometa 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól, natriúmsítrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 5 ml af innrennslisþykkni, lausn
Hluti af fjölpakkningu sem í eru tíu pakkningar, sem hver um sig inniheldur eitt hettuglas

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**

EXP

Notið strax eftir þynningu.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Opnið hér

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

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

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI FJÖLPAKKNINGA SEM PAKKAÐ ER Í FILMU (ÞAR MEÐ TALINN BLÁI RAMMAREITURINN)

1. HEITI LYFS

Zometa 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól, natriúmsítrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 5 ml af innrennslisþykkni, lausn.
Fjölþakning sem í eru tíu þakningar, sem hver um sig inniheldur eitt hettuglas.

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

EXP

Notið strax eftir þynningu.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/006

13. LOTUNÚMER

Lot

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

MERKIMÍÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zometa 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn
zoledronsýra
Einungis 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

Firmamerki markaðsleyfishafa.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA - STAKPAKKNING****1. HEITI LYFS**

Zometa 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Ein flaska inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól, natríumsítrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

1 flaska, 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**

EXP

Notið um leið og flaskan hefur verið opnuð.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/007

1 flaska

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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á FLÖSKU

1. HEITI LYFS

Zometa 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

1 flaska inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannitól, natriúmsítrat og 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

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/007	1 flaska
EU/1/01/176/008	Fjölpakkning (4x1 flaska)
EU/1/01/176/009	Fjölpakkning (5x1 flaska)

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

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA – YTRI UMBÚÐIR FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)****1. HEITI LYFS**

Zometa 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Ein flaska inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól, natriúmsítrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

Fjölþakking sem inniheldur 4 þakkingar, sem hver inniheldur 1 flösku.
Fjölþakking sem inniheldur 5 þakkingar, sem hver inniheldur 1 flösku.

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**

EXP

Notið um leið og flaskan hefur verið opnuð.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/008	Fjölpakkning (4x1 flaska)
EU/1/01/176/009	Fjölpakkning (5x1 flaska)

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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA - INNRI UMBÚÐIR FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Zometa 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn
zoledronsýra

2. VIRK(T) EFNI

Ein flaska inniheldur 4 mg af zoledronsýru, sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig mannítól, natriúmsítrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

100 ml

Hluti af fjölpakkningu með 4 pakkningum, sem hver fyrir sig inniheldur 1 flösku.

Hluti af fjölpakkningu með 5 pakkningum, sem hver fyrir sig inniheldur 1 flösku.

Pakkninguna má ekki selja staka.

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

EXP

Notið um leið og flaskan hefur verið opnuð.

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/176/008

Fjölpakkning (4x1 flaska)

EU/1/01/176/009

Fjölpakkning (5x1 flaska)

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**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zometa 4 mg innrennslisstofn og leysir, lausn zoledronsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér Zometa. 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 Zometa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Zometa
3. Hvernig Zometa er notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zometa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zometa og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Zometa 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 Zometa

Fylgið nákvæmlega öllum fyrirmælum læknis.

Læknirinn lætur framkvæma blóðrannsóknir áður en meðferð með Zometa hefst og fylgist með svörum þinni við meðferðinni með reglulegu millibili.

Ekki má gefa þér Zometa:

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

Varnarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Zometa er gefið:

- 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 Zometa er hafin.
- ef þú ert í **meðferð hjá tannlækni** eða átt fyrir höndum að gangast undir munnholsaðgerð skal segja tannlæknum frá því að þú sért í meðferð með Zometa og upplýsa lækinn um meðferðina hjá tannlæknum.

Meðan á meðferð með Zometa stendur skaltu viðhalda góðri tannheilsu (þar með talið reglulegri

tannburstun) og fara reglulega í skoðun til tannlæknis.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn og tannlækninn 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, húðpurks eða sviða, hjá sjúklingum á meðferð með Zometa. 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 lækninn vita strax. Ef þú ert með blóðkalsíumlækkun verður að leiðrétta hana áður en þú færð fyrsta skammtinn af Zometa. Þú munt fá fullnægjandi viðbótarskammta af kalsíum og D-vítamíni.

Sjúklingar 65 ára og eldri

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

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Zometa handa unglingum og börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zometa

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að þú látir lækninn 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.
- Aclasta (lyf sem einnig inniheldur zoledronsýru og er notað 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 Zometa, eru ekki þekkt.
- lyf sem hamla nýæðamyndun (notuð við krabbameini), vegna þess að samhliða meðferð með þessum lyfjum og Zometa hefur tengst aukinni hættu á beindrepi í kjálka.

Meðganga og brjóstgjöf

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

Ekki má nota Zometa handa konum sem hafa barn á brjósti.

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 Zometa. Því skal gæta varúðar við akstur, notkun véla eða við önnur störf sem krefjast fullrar athygli.

Zometa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Ef lækurinn notar saltlausn við að þynna Zometa verður skammturinn af natríum sem gefinn er hærri.

3. Hvernig Zometa er notað

- Einungis heilbrigðisstarfsmenn sem eru þjálfaðir í að gefa bisfosfonöt í bláæð mega gefa Zometa.
- 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 hjúkrunarfræðingsins.

Hve mikið af Zometa 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 Zometa

- Ef þú ert á meðferð til að koma í veg fyrir fylgikvilla í beinum vegna meinvarpa í beinum færð þú eitt innrennsli með Zometa 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 Zometa.

Hvernig er Zometa gefið

- Zometa 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 viðbótarskömmum af kalsíum og D-vítamíni til að taka daglega.

Ef stærri skammtur af Zometa en mælt er fyrir um er gefinn

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

- Verulega skert nýrnastarfsemi (er yfirleitt greind af læknum 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 Zometa 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/edá 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 Zometa stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að reikna tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Bólga í nýrum (millivefsnýrnabólga): teikn og einkenni geta verið minnkað rúmmál þvags, blóð í þvagi, ógleði, almenn vanlíðan.

Segið læknum frá eftirfarandi aukaverkunum eins fljótt og auðið er:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum 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/edá 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, 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 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.
- 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 allt að 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 Zometa

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur veit hvernig á að geyma Zometa rétt (sjá kafla 6).

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**Zometa inniheldur**

- Virka innihaldsefnið í Zometa er zoledronsýra. Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, natríumsítrat.

Lýsing á útliti Zometa og pakkningastærðir

Zometa er þurrefni í hettuglasi. Hvert hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru.

Í hverri pakkningu er hettuglasið með þurrefninu, ásamt lykju með 5 ml af vatni fyrir stungulyf, sem er notað til að leysa þurrefnið upp.

Zometa er fáanlegt í stakpakkningum með 1 eða 4 hettuglösum og 1 eða 4 lykjum, og í fjölpakkningum með 10 (10x 1+1) hettuglösum og lykjum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið beint samband við markaðsleyfishafann eða fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað, ef hann er til staðar, ef óskað er upplýsinga um lyfið:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland

Email: info@phoenixlabs.ie

Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España

Tel: + 34 932 684 208

Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA

Lavriou Avenue 85

190 02 Paiania Attica

Greece

Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :

EURODEP PHARMA

10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY

ZAC DU PARC DE COMPANS

77290 MITRY MORY

exploitant@eurodep.fr

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

UPPLÝSINGAR ÆTLAÐAR HEILBRIGÐISSTARFSMÖNNUM

Hvernig á að blanda og gefa Zometa

- Þegar búin er til innrennslislausn sem inniheldur 4 mg af zoledronsýru, á við smitgát að bæta 5 ml af vatni fyrir stungulyf, úr meðfylgjandi lykju, út í hettuglasið sem inniheldur Zometa þurrefnið. Hristið hettuglasið gætilega til að leysa þurrefnið upp.
- Þynnið Zometa lausnina (5 ml) enn frekar í 100 ml af kalsíumfrírri innrennslislausn eða annarri innrennslislausn sem ekki inniheldur tvígildar katjónir. Ef nota á minni skammt Zometa skal fyrst draga upp viðeigandi rúmmál fullbúinnar lausnar (4 mg/5 ml) eins og fram kemur hér á eftir og þynna síðan enn frekar 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 eða 5% w/v glúkósalausn.

Blandið ekki lausn Zometa við lausnir sem innihalda kalsíum eða aðrar tvígildar katjónir, til dæmis Ringer-laktat lausn.

Leiðbeiningar um blöndun minni skammta Zometa

Dragið upp viðeigandi rúmmál fullbúinnar lausnar (4 mg/5 ml), 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.
- 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.
- Með hliðsjón af örverumengun á að nota blandað og þynnt innrennslislyf, lausn 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. Kælda lausnin á að ná stofuhita fyrir notkun.
- Lausnin sem inniheldur zoledronsýru er gefin sem eitt innrennsli í bláæð á 15 mínútum í sér innrennslisslöngu. Meta verður vökvaástand sjúklings fyrir og eftir gjöf Zometa, 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 Zometa.
- Engin gögn eru fyrir hendi um samrýmanleika milli Zometa og annarra efna, sem gefin eru í bláæð og því ætti ekki að blanda Zometa öðrum lyfjum/efnum og ætti ávallt að gefa það í gegnum aðskilda innrennslisslöngu.

Hvernig geyma á Zometa

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zometa 4 mg/5 ml innrennslisþykkni, lausn zoledronsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér Zometa. 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 Zometa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Zometa
3. Hvernig Zometa er notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zometa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zometa og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Zometa 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 Zometa

Fylgið nákvæmlega öllum fyrirmælum læknis.

Læknirinn lætur framkvæma blóðrannsóknir áður en meðferð með Zometa hefst og fylgist með svörum þinni við meðferðinni með reglulegu millibili.

Ekki má gefa þér Zometa:

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

Varnarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Zometa er gefið:

- 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 Zometa er hafin.
- ef þú ert í **meðferð hjá tannlækni** eða átt fyrir höndum að gangast undir munnholsaðgerð skal segja tannlæknum frá því að þú sért í meðferð með Zometa og upplýsa lækinn um meðferðina hjá tannlæknum.

Meðan á meðferð með Zometa 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, húðpurks eða sviða, hjá sjúklingum á meðferð með Zometa. 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 Zometa. Þú munt fá fullnægjandi viðbótarskammta af kalsíum og D-vítamíni.

Sjúklingar 65 ára og eldri

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

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Zometa handa unglingum og börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zometa

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:

- aínóglýkósíð (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.
- Aclasta (lyf sem einnig inniheldur zoledronsýru og er notað 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 Zometa, eru ekki þekkt.
- lyf sem hamla nýæðamyndun (notuð við krabbameini), vegna þess að samhliða meðferð með þessum lyfjum og Zometa hefur tengst aukinni hættu á beindrepi í kjálka.

Meðganga og brjóstgjöf

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

Ekki má nota Zometa handa konum sem hafa barn á brjósti.

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 Zometa. Því skal gæta varúðar við akstur, notkun véla eða við önnur störf sem krefjast fullrar athygli.

Zometa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Ef lækinn notar saltlausn við að þynna Zometa verður skammturinn af natríum sem gefinn er hærri.

3. Hvernig Zometa er notað

- Einungis heilbrigðisstarfsmenn sem eru þjálfaðir í að gefa bisfosfonöt í bláæð mega gefa Zometa.
- 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 hjúkrunarfræðingsins.

Hve mikið af Zometa 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 Zometa

- Ef þú ert á meðferð til að koma í veg fyrir fylgikvilla í beinum vegna meinvarpa í beinum færð þú eitt innrennsli með Zometa 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 Zometa.

Hvernig er Zometa gefið

- Zometa 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 viðbótarskömmum af kalsíum og D-vítamíni til að taka daglega.

Ef stærri skammtur af Zometa en mælt er fyrir um er gefinn

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 kalsíum, 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 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 Zometa 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/edá 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 Zometa stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að reikna tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Bólga í nýrum (millivefsnýrnabólga): teikn og einkenni geta verið minnkað rúmmál þvags, blóð í þvagi, ógleði, almenn vanlíðan.

Segið læknum frá eftirfarandi aukaverkunum eins fljótt og auðið er:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum 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/edá 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.
- Svefnhöfði.
- 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 allt að 1 af hverjum 10.000 notendum):

- Yfirið 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 Zometa

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur veit hvernig á að geyma Zometa rétt (sjá kafla 6).

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**Zometa inniheldur**

- Virka innihaldsefnið í Zometa er zoledronsýra. Eitt hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, natríumsítrat, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Zometa og pakkningastærðir

Zometa er vökvaþykki í hettuglasi. Hvert hettuglas inniheldur 4 mg af zoledronsýru.

Í hverri pakkningu er hettuglasið með þykkinu. Zometa er fáanlegt í stakpakkningum með 1 eða 4 hettuglösum og í fjölpakkningum sem innihalda 10 (10x1) hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

Framleiðandi

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Austurríki

Eða

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spánn

Hafið beint samband við markaðsleyfishafann eða fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað, ef hann er til staðar, ef óskað er upplýsinga um lyfið:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland

Email: info@phoenixlabs.ie

Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L.
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)

España

Tel: + 34 932 684 208

Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA

Lavriou Avenue 85

190 02 Paiania Attica

Greece

Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :

EURODEP PHARMA

10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY

ZAC DU PARC DE COMPANS

77290 MITRY MORY

exploitant@eurodep.fr

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

UPPLÝSINGAR ÆTLAÐAR HEILBRIGÐISSTARFSMÖNNUM

Hvernig á að blanda og gefa Zometa

- Þegar búin er til innrennslislausn sem inniheldur 4 mg af zoledronsýru, á að þynna Zometa þykknið (5,0 ml) í 100 ml af kalsíumfrírri innrennslislausn eða annarri innrennslislausn sem ekki inniheldur tvígildar katjónir. Ef nota á minni skammt Zometa 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 eða 5% w/v glúkósalausn.

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

Leiðbeiningar um blöndun minni skammta Zometa

Dragið upp viðeigandi rúmmál þykknisins, 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.
- 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.
 - Með hliðsjón af örverumengun á að nota þynnta innrennslislyfið, lausnina 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. Kælda lausnin á að ná stofuhita fyrir notkun.
 - Lausnin sem inniheldur zoledronsýru er gefin sem eitt innrennsli í bláæð á 15 mínútum í sér innrennslisslöngu. Meta verður vökvaástand sjúklings fyrir og eftir gjöf Zometa, til að tryggja að sjúklingurinn sé í góðu vökvafnægi.
 - Rannsóknir á ýmsum tegundum af innrennslisslöngum úr pólývínýlklóríði, pólýetýleni og pólýprópýleni leiddu ekki í ljós neinn ósamrýmanleika við Zometa.
 - Engin gögn eru fyrir hendi um samrýmanleika milli Zometa og annarra efna, sem gefin eru í bláæð og því ætti ekki að blanda Zometa öðrum lyfjum/efnum og ætti ávallt að gefa það í gegnum aðskilda innrennslisslöngu.

Hvernig geyma á Zometa

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zometa 4 mg/100 ml innrennslislyf, lausn zoledronsýra

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa þér Zometa. 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 Zometa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Zometa
3. Hvernig Zometa er notað
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zometa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zometa og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Zometa 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 Zometa

Fylgið nákvæmlega öllum fyrirmælum læknis.

Læknirinn lætur framkvæma blóðrannsóknir áður en meðferð með Zometa hefst og fylgist með svörum þinni við meðferðinni með reglulegu millibili.

Ekki má gefa þér Zometa:

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

Varnarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Zometa er gefið:

- 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 Zometa er hafin.
- ef þú ert í **meðferð hjá tannlækni** eða átt fyrir höndum að gangast undir munnholsaðgerð skal segja tannlæknum frá því að þú sért í meðferð með Zometa og upplýsa lækinn um meðferðina hjá tannlæknum.

Meðan á meðferð með Zometa 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 þota, 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, húðpurks eða sviða, hjá sjúklingum á meðferð með Zometa. 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 Zometa. Þú munt fá fullnægjandi viðbótarskammta af kalsíum og D-vítamíni.

Sjúklingar 65 ára og eldri

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

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Zometa handa unglingum og börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zometa

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), hávirknipvagræsilyf (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.
- Aclasta (lyf sem einnig inniheldur zoledronsýru og er notað 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 Zometa, eru ekki þekkt.
- lyf sem hamla nýæðamyndun (notuð við krabbameini), vegna þess að samhliða meðferð með þessum lyfjum og Zometa hefur tengst aukinni hættu á beindrepi í kjálka.

Meðganga og brjóstgjöf

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

Ekki má nota Zometa handa konum sem hafa barn á brjósti.

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 Zometa. Því skal gæta varúðar við akstur, notkun véla eða við önnur störf sem krefjast fullrar athygli.

Zometa inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Ef lækinn notar saltlausn við að þynna Zometa verður skammturinn af natríum sem gefinn er hærri.

3. Hvernig Zometa er notað

- Einungis heilbrigðisstarfsmenn sem eru þjálfaðir í að gefa bisfosfonöt í bláæð mega gefa Zometa.
- 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 hjúkrunarfræðingsins.

Hve mikið af Zometa 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 Zometa

- Ef þú ert á meðferð til að koma í veg fyrir fylgikvilla í beinum vegna meinvarpa í beinum færð þú eitt innrennsli með Zometa 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 Zometa.

Hvernig er Zometa gefið

- Zometa 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 viðbótarskömmum af kalsíum og D-vítamíni til að taka daglega.

Ef stærri skammtur af Zometa en mælt er fyrir um er gefinn

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 kalsíum, 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 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 Zometa 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/edá 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 Zometa stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt.

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að reikna tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- Bólga í nýrum (millivefsnýrnabólga): teikn og einkenni geta verið minnkað rúmmál þvags, blóð í þvagi, ógleði, almenn vanlíðan.

Segið læknum frá eftirfarandi aukaverkunum eins fljótt og auðið er:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum 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/edá 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 allt að 1 af hverjum 10.000 notendum):

- Yfirið 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 Zometa

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur veit hvernig á að geyma Zometa rétt (sjá kafla 6).

Eftir að flaskan hefur verið opnuð á helst að nota Zometa 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**Zometa inniheldur**

- Virka innihaldsefnið í Zometa er zoledronsýra. Ein flaska inniheldur 4 mg af zoledronsýru sem samsvarar 4,264 mg af zoledronsýrueinhýdrati.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, natríumsítrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Zometa og pakkningastærðir

Zometa er lausn í gegnsærri, litlausri, plastflösku. Ein flaska inniheldur 100 ml af lausn.

Zometa er fáanlegt í stakpakkningu sem inniheldur eina flösku eða fjölpakkningum sem innihalda 4 eða 5 öskjur, sem hver inniheldur 1 flösku. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Írland

Framleiðandi

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Austurríki

eða

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spánn

Hafið beint samband við markaðsleyfishafann eða fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað, ef hann er til staðar, ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, FR,
HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT,
NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE
and UK(NI)**

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

UPPLÝSINGAR ÆTLAÐAR HEILBRIGÐISSTARFSMÖNNUM

Hvernig á að blanda og gefa Zometa

- Zometa 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.
- Með hliðsjón af örverumengun á að nota innrennslislyf, lausn um leið og flaskan hefur verið opnuð. 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 Zometa, til að tryggja að sjúklingurinn sé í góðu vökva-jafnvægi.
- Zometa 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.

Viðsað 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 Zometa innrennslislyfi úr flöskunni og setjið í staðinn sama rúmmál af sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 5% glúkósalausn til inndælingar.

Tafla 1 Undirbúningur minni skammta af Zometa 4 mg/100 ml innrennslislyfi, lausn

Úthreinsun kreatínins í upphafi (ml/mín.)	Fjarlægð eftirfarandi magn af Zometa innrennslislyfi, lausn (ml)	Setjið eftirfarandi rúmmál af sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 5% glúkósalausn til inndælingar 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 kreatínins 75 ml/mín.

- Rannsóknir á ýmsum tegundum af innrennslisslöngum úr pólývínýlklóríði, pólýetýleni og pólýprópýleni leiddu ekki í ljós neinn ósamrýmanleika við Zometa.
- Engin gögn eru fyrir hendi um samrýmanleika milli Zometa og annarra efna, sem gefin eru í bláæð og því ætti ekki að blanda Zometa öðrum lyfjum/efnum og ætti ávallt að gefa það í gegnum aðskilda innrennslisslöngu.

Hvernig geyma á Zometa

- Geymið Zometa þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Zometa eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður óopnaðrar flösku.
- Eftir að búið er að opna flöskuna skal nota lyfið án tafar til að koma í veg fyrir örverumengun.