

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 4 mg zoledronsyra (som monohydrat).

En ml koncentrat innehåller 0,8 mg zoledronsyra (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Klar och färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hyperkalcemi) hos vuxna patienter med avancerade benvävnadsmetastaser.
- Behandling av vuxna patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Zoledronsyra får endast förskrivas och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av administrering av intravenösa bisfosfonater. Bipacksedeln och påminnelsekortet skall lämnas till patienter som behandlas med zoledronsyra.

#### Dosering

#### Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnads-metastaser

##### *Vuxna samt äldre*

Den rekommenderade dosen vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser är 4 mg zoledronsyra var tredje till fjärde vecka.

Patienter bör också ges ett dagligt tillägg av kalcium 500 mg samt 400 IE vitamin D.

I beslutet att behandla patienter med benvävnadsmetastaser för förebyggande av skelettrelaterade händelser skall hänsyn tas till att effekten av behandlingen sätter in efter 2-3 månader.

#### Behandling av TIH

##### *Vuxna samt äldre*

Den rekommenderade dosen vid hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium  $\geq$  12,0 mg/dl eller

3,0 mmol/l) är en engångsdos av 4 mg zoledronsyra.

### *Nedsatt njurfunktion*

#### *TIH:*

Zoledronsyra behandling av patienter med TIH, vilka har gravt nedsatt njurfunktion skall övervägas endast efter värdering av riskerna och fördelarna med behandlingen. I de kliniska studierna har patienter med serumkreatinin > 400 µmol/l eller > 4,5 mg/dl exkluderats. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med tumörinducerad hypercalcemi (TIH) med serumkreatinin < 400 µmol/l eller < 4,5 mg/dl (se avsnitt 4.4).

#### *Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser:*

När man initierar behandling med zoledronsyra hos patienter med multipelt myelom eller metastaserande skelettlesjoner från solida tumörer, bör serumkreatinin och kreatininclearance (CLcr) kontrolleras. CLcr beräknas från serumkreatinin med hjälp av Cockcroft - Gaults formel. Zoledronsyra rekommenderas inte till patienter, vilka före insättning av behandling har gravt nedsatt njurfunktion, vilket för denna patientkategori definieras som CLcr < 30 ml/min. I kliniska prövningar med zoledronsyra har patienter med serumkreatinin > 265 µmol/l eller > 3,0 mg/dl exkluderats från prövningarna.

Hos patienter med benvävnadsmetastaser som före initiering av behandling har mild till måttligt nedsatt njurfunktion, vilket för denna patientkategori definierades som CLcr 30–60 ml/min, rekommenderas följande dos av zoledronsyra (se även avsnitt 4.4):

<b>Kreatininclearance vid start (ml/min)</b>	<b>Rekommenderad dos zoledronsyra*</b>
> 60	4,0 mg zoledronsyra
50–60	3,5 mg* zoledronsyra
40–49	3,3 mg* zoledronsyra
30–39	3,0 mg* zoledronsyra

\* Doserna har kalkylerats under förutsättning att det önskade målet för AUC är 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Den reducerade dosen för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas uppnå samma AUC som den som har setts hos patienter med kreatininclearance på 75 ml/min.

Efter initiering av behandling, bör serumkreatinin kontrolleras före varje dos av zoledronsyra och uppehåll skall göras i behandlingen om njurfunktionen försämras. I de kliniska prövningarna definierades en försämring av njurfunktionen enligt följande:

- För patienter med normalt kreatininvärde vid start (< 1,4 mg/dl eller < 124 µmol/l), en ökning med 0,5 mg/dl eller 44 µmol/l;
- För patienter med abnormt värde vid start (> 1,4 mg/dl eller > 124 µmol/l), en ökning med 1,0 mg/dl eller 88 µmol/l.

I de kliniska studierna upptogs behandlingen med zoledronsyra när kreatininnivåerna hade återgått till inom 10 % av utgångsvärdet (se avsnitt 4.4). Zoledronsyra behandlingen skall återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för zoledronsyra för barn i åldern 1 år till 17 år har inte ännu fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### Administreringssätt

Intravenös användning.

Zoledronic Acid Hospira koncentrat till infusionsvätska, utspätt i ytterligare 100 ml (se avsnitt 6.6), skall ges som engångsdos under minst 15 minuter.

Hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen, rekommenderas lägre doser av zoledronsyra (se avsnitt ”Dosering” ovan och avsnitt 4.4).

### Instruktioner för beredning av lägre doser Zoledronic Acid Hospira

Dra upp i en spruta en lämplig volym av koncentratet som behövs enligt nedan:

- 4,4 ml för 3,5 mg dosen
- 4,1 ml för 3,3 mg dosen
- 3,8 ml för 3,0 mg dosen

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Den uppdragna volymen av koncentratet skall spädas med 100 ml steril 0,9 % w/v natriumkloridlösning (se avsnitt 4.4) eller 5 % w/v glukoslösning. Dosen bör administreras som engångsdos under minst 15 minuter i form av en intravenös infusion.

Zoledronic Acid Hospira får inte blandas med kalcium eller andra infusionslösningar innehållande divalenta katjoner såsom Ringers lösning utan skall administreras som en intravenös engångsinfusion i en separat infusions slang.

Patienter måste hållas väl hydrerade före och efter administrering av Zoledronic Acid Hospira.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra bisfosfonater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Patienter måste undersökas innan zoledronsyra administreras för att säkerställa att de är tillräckligt hydrerade.

Övervätskning skall undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Hyperkalcemirelaterade metaboliska standardparametrar, som t.ex. serumnivåerna av kalcium, fosfat och magnesium måste noga följas efter att behandling med zoledronsyra inletts. Om hypokalcemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi uppkommer, kan korttidsbehandling med tillskott behöva påbörjas. Patienter med obehandlad hyperkalcemi har i allmänhet viss grad av nedsatt njurfunktion, därför bör noggrann kontroll av njurfunktionen övervägas.

Andra läkemedel som innehåller zoledronsyra som aktiv substans finns för behandling av benskörhet och Pagets sjukdom. Patienter som behandlas med Zoledronic Acid Hospira bör inte samtidigt

behandlas med sådana läkemedel eller någon annan bisfosfonat, eftersom de kombinerade effekterna av dessa läkemedel är okända.

### Njurinsufficiens

Patienter med diagnosen TIH och tecken på försämring av njurfunktionen bör noggrant utredas med hänsyn till om den tänkbara fördelen uppväger den möjliga risken av behandlingen med zoledronsyra. I beslutet att behandla patienter med benvävnadsmetastaser för att förebygga skelettrelaterade händelser skall hänsyn tas till att effekten av behandlingen sätter in efter 2–3 månader.

Zoledronsyra har satts i samband med rapporter om nedsatt njurfunktion. Faktorer som kan öka risken för försämring inkluderar dehydrering och tidigare förekomst av nedsatt njurfunktion, flera behandlingscykler med zoledronsyra och andra bisfosfonater, likaså användningen av andra nefrotoxiska läkemedel. Även om risken minskar då zoledronsyra administreras i dosen 4 mg under 15 minuter, kan ändå försämring av njurfunktionen inträffa. Försämrad njurfunktion, utveckling till njursvikt och dialys har rapporterats hos patienter efter den initiala dosen eller en engångsdos av 4 mg zoledronsyra. Höjning av serumkreatinin förekommer också hos några patienter vid kronisk administrering av zoledronsyra vid rekommenderade doser för att förebygga skelettrelaterade händelser, även om detta förekommer mindre ofta.

Patienter bör kontrolleras med avseende på serumkreatinin före varje dos av zoledronsyra. Vid start av behandling av patienter med benvävnadsmetastaser samt med samtidig mild och måttlig njurfunktionsnedsättning, rekommenderas lägre doser av zoledronsyra. Hos patienter som visar prov på försämrad njurfunktion under behandlingen, skall uppehåll göras i zoledronsyrabehandlingen. Behandlingen med zoledronsyra skall endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet. Zoledronsyrabehandlingen skall återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

På grund av den möjliga påverkan på njurfunktionen av zoledronsyra samt brist på kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (definierades i kliniska studier som serumkreatinin  $\geq 400$  mikromol/l eller  $\geq 4,5$  mg/dl för patienter med TIH respektive  $\geq 265$  mikromol/l eller  $\geq 3,0$  mg/dl för patienter med cancer och benvävnadsmetastaser) vid start och endast begränsade farmakokinetiska data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion vid start (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) kan inte användningen av zoledronsyra rekommenderas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

### Leverinsufficiens

Då kliniska data endast finns i begränsad omfattning vad gäller patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan inga speciella rekommendationer ges för denna patientkategori.

## Osteonekros

### Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats som mindre vanligt förekommande i kliniska prövningar hos patienter som får zoledronsyra. Erfarenhet efter marknadsintroduktion och från litteraturen indikerar en större frekvens av ONJ-rapporter baserat på tumörtyper (avancerad bröstcancer, multipelt myelom). En studie visade att ONJ förekom i högre utsträckning hos myelompatienter jämfört med andra cancerformer (se avsnitt 5.1)

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdellesioner i munnen, förutom vid medicinska nödsituationer. En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med bisfosfonater hos patienter med samtidigt riskfaktorer.

Följande riskfaktorer ska övervägas vid bedömning av den individuella risken för att utveckla ONJ:

- Styrkan hos bisfosfonaten (högre risk med mer potenta läkemedel), administrationsätt (högre risk vid parenteral administrering) och bisfosfonatens kumulativa dos.
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning.
- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogeneshämmare (se avsnitt 4.5), strålbehandling mot huvud och hals, kortikosteroider.
- Historia av tandsjukdom, undermålig munhygien, periodontal sjukdom, invasiva dentala procedurer (t.ex. tandextraktioner) och dåligt passande proteser.

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller, och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med zoledronic acid.

Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras endast efter noggrant övervägande och bör undvikas i nära anslutning till zoledronsyraadministrering.

För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga data tillgängliga som ger indikation om avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör inrättas i nära samarbete mellan behandlande läkare och en tandläkare/käkkirurg med expertis inom ONJ. Tillfälligt avbrytande av zoledronsyrabehandling bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

### Osteonekros i andra kroppsdelar

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Dessutom har det förekommit sporadiska rapporter om osteonekros i andra kroppsdelar, inklusive höften och lårbenet, främst rapporterade hos vuxna cancerpatienter som behandlas med Zoledronic Acid Hospira.

### Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som har behandlats med zoledronsyra har det under försäljningsperioden rapporterats om svåra skelett-och ledsmärta och/eller muskelsmärta, vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning. Emellertid har sådana rapporter varit sällan förekommande. Tiden till symptomets uppträdande varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. De flesta patienter erhöll lindring av symptomen efter att behandlingen avbrutits. En undergrupp fick återfall av symtomen då zoledronsyra eller annan bisfosfonat återinsattes.

### Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller lumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

### Hypokalcemi

Hypokalcemi har rapporterats hos patienter som behandlats med zoledronsyra. Hjärtarytmier och neurologiska biverkningar (inklusive konvulsioner, hypesteser och tetani) har rapporterats sekundärt till följd av allvarlig hypokalcemi. Uttalad hypokalcemi som krävt sjukhusvård har rapporterats. I vissa fall kan livshotande hypokalcemi uppträda (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas när Zoledronic Acid Hospira administreras tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka hypokalcemi då de kan ha en synergisk effekt vilket kan leda till allvarlig hypokalcemi (se avsnitt 4.5). Serumkalcium skall kontrolleras och hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med Zoledronic Acid Hospira inleds. Patienter skall erhålla adekvat tillägg av kalcium och vitamin D.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter. Patienter som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel kan spädas med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 4.2) och det ska beaktas i förhållande till den totala natriumhalten från alla källor som ges till patienten.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I kliniska studier har zoledronsyra administrerats samtidigt med vanligt förekommande cytostatika, diuretika, antibiotika och analgetika utan att interaktioner av klinisk betydelse har uppträtt. Zoledronsyra uppvisar ingen märkbar bindning till plasmaproteiner och inhiberar inte humana P450-enzymen *in vitro* (se avsnitt 5.2), men inga regelrätta kliniska interaktionsstudier har utförts.

Försiktighet rekommenderas då bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, calcitonin eller loopdiuretika eftersom dessa medel kan ha en additiv effekt, vilket leder till en lägre nivå av serumkalcium under längre perioder än nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Försiktighet skall iaktas när zoledronsyra används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel. Möjligheten att hypomagnesemi utvecklas under behandlingen bör också uppmärksammas.

Hos patienter med multipelt myelom kan risken för nedsatt njurfunktion öka när zoledronsyra används i kombination med talidomid.

Försiktighet ska iakttagas när Zoledronic Acid Hospira administreras med antiangiogena läkemedel eftersom en ökad incidens av osteonekros i käken (ONJ) har observerats hos patienter som behandlas med dessa läkemedel samtidigt.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med zoledronsyra saknas. Djurstudier med zoledronsyra har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Zoledronic Acid Hospira skall inte användas under graviditet. Kvinnor i fertil ålder bör avrådas från att bli gravida.

##### Amning

Det är inte känt om zoledronsyra passerar över i bröstmjolk. Zoledronsyra är kontraindicerat hos ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

##### Fertilitet

Potentiella oönskade effekter av zoledronsyra på fertilitet av föräldra- och F1-generationen studerades hos råttor. Detta visade förstärkta farmakologiska effekter som ansågs vara relaterade till substansens hämning av kalciummetabolismen i skelett, vilket resulterade i periparturient hypokalcemi, som är en klasseffekt av bisfosfonater, dystoci och tidigt avslutande av studien. Dessa resultat förhindrade således att en definitiv effekt av zoledronsyra på fertilitet hos människa kunde fastställas.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Biverkningar såsom yrsel och somnolens kan ha effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner, varför försiktighet bör iakttagas när Zoledronic Acid Hospira används i samband med bilkörning och användning av maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Inom tre dagar efter administrering av zoledronsyra, har en akutfasreaktion ofta rapporterats, med symtom inkluderande bensmärta, feber, trötthet, artralgi, myalgi, stelhet och artrit med påföljande ledsvullnad. Dessa symtom är vanligen övergående inom några dagar (se beskrivning av vissa biverkningar).

Följande är de viktiga identifierade riskerna med zoledronsyra inom de godkända indikationerna:

Nedsatt njurfunktion, osteonekros i käken, akutfasreaktion, hypokalcemi, förmaksflimmer, anafylaxi, interstitiell lungsjukdom. Frekvenserna för var och en av dessa identifierade risker visas i tabell 1.

##### Lista med biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, uppräknade i tabell 1, har sammanställts från kliniska prövningar och rapporter efter marknadsföring, huvudsakligen vid kronisk behandling med 4 mg zoledronsyra:

#### **Tabell 1**



Biverkningarna är indelade i olika frekvenser med de mest vanliga först. Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b><i>Blodet och lymfsystemet</i></b>		
	Vanliga:	Anemi
	Mindre vanliga:	Trombocytopeni, leukopeni
	Sällsynta:	Pancytopeni
<b><i>Immunsystemet</i></b>		
	Mindre vanliga:	Överkänslighetsreaktioner
	Sällsynta:	Angioneurotiska ödem
<b><i>Psykiska störningar</i></b>		
	Mindre vanliga:	Oro, sömnstörningar
	Sällsynta:	Förvirring
<b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b>		
	Vanliga:	Huvudvärk
	Mindre vanliga:	Yrsel, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, darrningar, somnolens
	Mycket sällsynta:	Konvulsioner, hypestesi och tetani (sekundärt till hypokalcemi)
<b><i>Ögon</i></b>		
	Vanliga:	Konjunktivit
	Mindre vanliga:	Dimsyn, sklerit och orbital inflammation
	Sällsynta:	Uveit
	Mycket sällsynta:	Episklerit
<b><i>Hjärtat</i></b>		
	Mindre vanliga:	Hypertoni, hypotension, förmaksflimmer, hypotension ledande till synkope eller cirkulationskollaps
	Sällsynta:	Bradykardi, hjärtarytmi (sekundärt till hypokalcemi)
<b><i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i></b>		
	Mindre vanliga:	Dyspné, hosta, bronkkonstriktion
	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom
<b><i>Magtarmkanalen</i></b>		

	Vanliga:	Illamående, kräkningar, minskad aptit
	Mindre vanliga:	Diarré, förstoppning, buksmärta, dyspepsi, stomatit, muntorrhet
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		
	Mindre vanliga:	Klåda, utslag (inklusive erytematösa och fläckvisa utslag), ökad svettning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		
	Vanliga:	Värk i skelettet, muskelvärk, ledvärk, generell smärta
	Mindre vanliga:	Muskelspasmer, osteonekros i känen
	Mycket sällsynta:	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) och i andra kroppsdelar inklusive lårben och höft
<b>Njurar och urinvägar</b>		
	Vanliga:	Nedsatt njurfunktion
	Mindre vanliga:	Akut njursvikt, hematuri, proteinuri
	Sällsynta:	Förvärvat Fanconis syndrom
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		
	Vanliga:	Feber, influensaliknande syndrom (inklusive trötthet, stelhet, sjukdomskänsla och rodnad)
	Mindre vanliga:	Asteni, perifera ödem, reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, irritation, svullnad, skleros), bröstsmärtor, viktökning, anafylaktisk reaktion/chock, urtikaria
	Sällsynt:	Artrit och ledsvullnad som ett symtom på akutfasreaktion
<b>Undersökningar</b>		
	Mycket vanliga:	Hypofosfatemi
	Vanliga:	Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi
	Mindre vanliga:	Hypomagnesemi, hypokalemi
	Sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi

### Beskrivning av vissa biverkningar

#### *Nedsatt njurfunktion*

Zoledronsyra har associerats med rapporter om nedsatt njurfunktion. I en poolad analys av säkerhetsdata från studier på behandling med zoledronsyra för att förebygga skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser, var frekvensen av njurrelaterade oönskade händelser med misstänkt orsakssamband (biverkningar) för zoledronsyra enligt följande: multipelt myelom (3,2 %), prostatacancer (3,1 %), bröstcancer (4,3 %), lung- och andra solida tumörer (3,2 %). Faktorer som kan öka risken för försämring av njurfunktionen inkluderar dehydrering, redan existerande nedsatt njurfunktion, upprepade behandlingscykler med zoledronsyra

eller andra bisfosfonater, liksom samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel eller användning av kortare infusionstider än rekommenderat. Försämrad njurfunktion, progress mot njursvikt samt dialys har rapporterats hos patienter efter initial dos eller engångsdos av 4 mg zoledronsyra (se avsnitt 4.4).

#### *Osteonekros i käken*

Fall av osteonekros (i käken) har rapporterats i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, såsom zoledronsyra (se avsnitt 4.4). Flera av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider och hade tecken på lokal infektion inkluderande osteomyelit. Majoriteten av rapporterna gäller cancerpatienter som har dragit ut tänder eller genomgått andra tandkirurgiska ingrepp.

#### *Förmaksflimmer*

I en 3 år, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie som utvärderade effekten och säkerheten av 5 mg zoledronsyra en gång årligen jämfört med placebo vid behandling av postmenopausal osteoporos (PMO), var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som fick 5 mg zoledronsyra respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer rapporterat som allvarlig biverkan var 1,3 % (51 av 3 862) och 0,6 % (22 av 3 852) hos patienter som fick 5 mg zoledronsyra respektive placebo. Obalansen som observerades i denna studie har inte observerats i andra studier med zoledronsyra, inklusive de med 4 mg zoledronsyra var 3:e till 4:e vecka hos onkologpatienter. Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer i denna enskilda studie är okänd.

#### *Akutfasreaktion*

Denna biverkan består av en samling av symtom som inkluderar feber, myalgi, huvudvärk, smärta i extremiteter, illamående, kräkningar, diarré, artralgi och artrit med påföljande ledsvullnad. Tillslags tiden är  $\leq 3$  dagar efter infusion av zoledronsyra och reaktionen benämns också med termerna ”influenسالiknande” eller ”post-dos” symtom.

#### *Atypiska femurfrakturer*

Efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats (frekvens: sällsynt):

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning).

#### *Hypokalcemirelaterade biverkningar*

Hypokalcemi är en viktig fastställd risk för zoledronsyra inom godkända indikationer. Baserat på en genomgång av både kliniska studier och fallrapporter efter godkännandet finns tillräckliga bevis för ett samband mellan behandling med zoledronsyra, rapporterade fall av hypokalcemi och sekundär utveckling av hjärtarytmi. Dessutom ses ett samband mellan hypokalcemi och sekundära neurologiska biverkningar såsom konvulsioner, hypestesi och tetani (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Klinisk erfarenhet av akut intoxikation med zoledronsyra saknas. Felaktig administrering av doser upp till 48 mg av zoledronsyra har rapporterats. Patienter som har fått större doser än rekommenderat (se avsnitt 4.2) måste kontrolleras noga, eftersom nedsatt njurfunktion (inklusive njursvikt) och onormala

värden av serumelektrolyter (inklusive kalcium, fosfor och magnesium) har observerats. I händelse av kliniskt betydelsefull hypokalcemi bör en intravenös infusion av kalciumglukonat ges.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08.

Zoledronsyra tillhör kategorin bisfosfonater, och verkar huvudsakligen på benvävnad. Den hämmar den osteoklastiska benresorptionen.

Bisfosfonaternas selektiva effekt på benvävnad grundar sig på deras höga affinitet till mineraliserat ben, men den exakta molekylära mekanism som leder till hämningen av osteoklastaktiviteten är fortfarande inte klarlagd. I långtidsstudier på djur hämmar zoledronsyra benresorptionen utan att ha någon negativ inverkan på benvävnadens bildning, mineralisering eller mekaniska egenskaper.

Förutom att vara en potent hämmare av benresorptionen har zoledronsyra också flera antitumöregenskaper som kan bidra till dess sammantagna effekt vid behandlingen av metastaserande bensjukdom. Följande egenskaper har visats i prekliniska studier:

- *In vivo*: Hämning av den osteoklastiska benresorptionen, som ändrar benmärgens mikromiljö och gör att den mindre främjar tillväxt av tumörceller, antiangiogen aktivitet och antismärtaktivitet.
- *In vitro*: Hämning av osteoblasttillväxt, direkt cytostatisk och proapoptotisk aktivitet på tumörceller, synergistisk cytostatisk effekt med andra cancerläkemedel, anti-adhensions-/invasionsaktivitet.

#### Kliniska studieresultat vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser

I den första, randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade studien jämfördes 4 mg zoledronsyra med placebo för prevention av skelettrelaterade händelser (SRE) hos prostatacancerpatienter. 4 mg zoledronsyra reducerade signifikant andelen patienter som drabbades av åtminstone en skelettrelaterad händelse (SRE), fördröjde mediantiden till första SRE med > 5 månader samt minskade den årliga incidensen av händelser per patient – skelettmorbiditetskvoten. Analys av multipla händelser visade en 36 % riskreduktion i utveckling av SRE hos gruppen med 4 mg zoledronsyra jämfört med placebogruppen. Patienter som erhöll 4 mg zoledronsyra rapporterade en mindre smärtökning än de som fick placebo, och skillnaden nådde signifikans vid 3, 9, 21 och 24 månader. Färre patienter med 4 mg zoledronsyra fick patologiska frakturer. Behandlingseffekterna var mindre uttalade hos patienter med osteosklerotiska lesioner. Effektsresultaten summeras i tabell 2.

I en andra studie, som inkluderade andra solida tumörer än bröstcancer och prostatacancer, reducerade 4 mg zoledronsyra signifikant andelen patienter med en SRE, fördröjde mediantiden till första SRE med mer än 2 månader samt minskade skelettmorbiditetskvoten. Analys av multipla händelser visade en 30,7 % riskreduktion i utvecklingen av SRE i gruppen med 4 mg zoledronsyra jämfört med placebogruppen. Effektsresultaten summeras i tabell 3.

**Tabell 2: Effektsresultat (patienter med prostatacancer som får hormonbehandling)**

	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>	<u>Frakturer*</u>	<u>Strålbehandling av benvävnad</u>
--	---	-------------------	-------------------------------------

	Zoledron- syra 4 mg	Placebo	Zoledron- syra 4 mg	Placebo	Zoledron- syra 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andelen patienter med SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-värde	0,028		0,052		0,119	
Mediantid till SRE (dagar)	488	321	NR	NR	NR	640
p-värde	0,009		0,020		0,055	
Skelettmorbiditets- kvot	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-värde	0,005		0,023		0,060	
Riskreduktion av förekomsten av multipa händelser ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,002		NA		NA	

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

\*\* Redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämplig

<b>Tabell 3: Effekresultat (solida tumörer andra än prostata- eller bröstcancer)</b>						
	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	Zoledron- syra 4 mg	Placebo	Zoledron- syra 4 mg	Placebo	Zoledron- syra 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Andelen patienter med SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-värde	0,039		0,064		0,173	
Mediantid till SRE (dagar)	236	155	NR	NR	424	307
p-värde	0,009		0,020		0,079	
Skelettmorbiditets- kvot	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-värde	0,012		0,066		0,099	

Riskreduktion av förekomsten av multipa händelser ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,003		NA		NA	

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

\*\* redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien  
NR ej uppnådd

NA ej tillämplig

I en tredje randomiserad, dubbelblind fas III-studie där 4 mg zoledronsyra eller 90 mg pamidronat administrerades var 3:e till 4:e vecka jämfördes patienter med multipelt myelom eller bröstcancer med minst en benvävnadslesion. Resultaten visade att 4 mg zoledronsyra hade en jämförbar effekt med pamidronat 90 mg vid prevention av SRE. Analys av multipla händelser avslöjade en signifikant riskreduktion på 16 % hos patienter som behandlades med zoledronsyra 4 mg jämfört med patienter som erhöll pamidronat. Effektsresultaten summeras i tabell 4.

<b>Tabell 4: Effektsresultat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)</b>						
	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	Zoledronsyra 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsyra 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsyra 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andelen patienter med SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-värde	0,198		0,653		0,037	
Mediantid till SRE (dagar)	376	356	NR	714	NR	NR
p-värde	0,151		0,672		0,026	
Skelettmorbiditetskvot	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-värde	0,084		0,614		0,015	
Riskreduktion av förekomsten av multipa händelser ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,030		NA		NA	

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

\*\* redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämplig

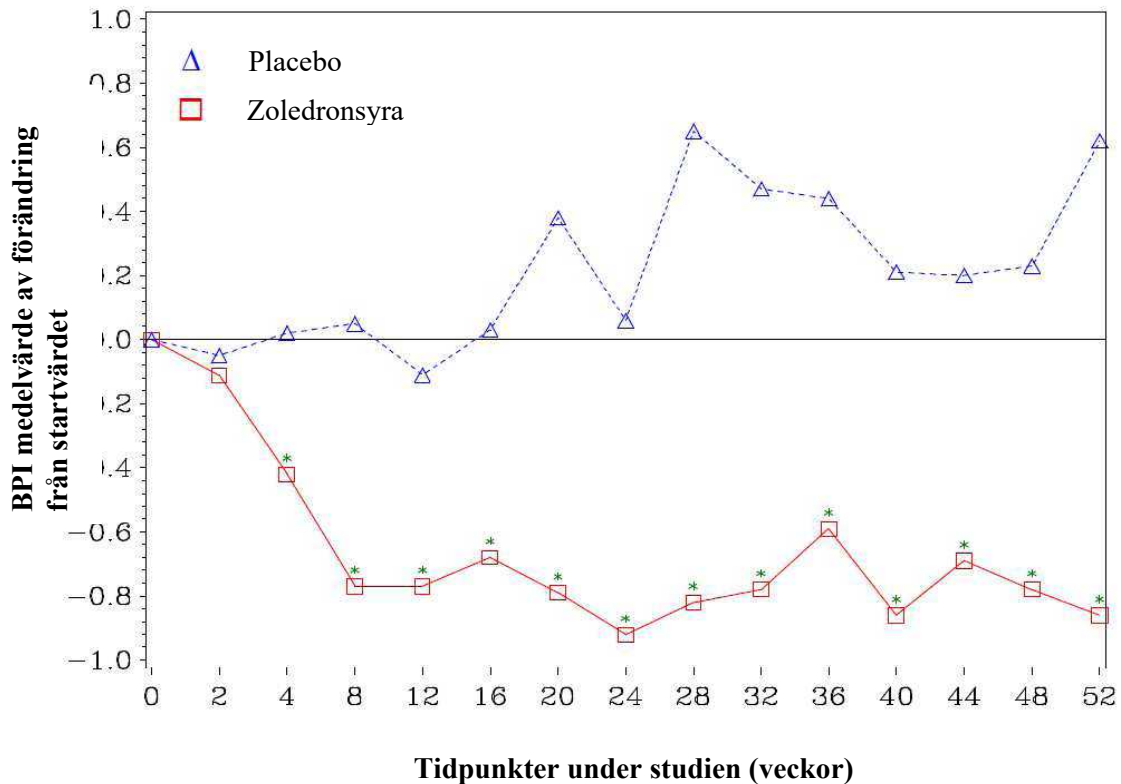
4 mg zoledronsyra studerades också i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad prövning med 228 patienter med dokumenterade skelettmetastaser från bröstcancer för att värdera effekten av 4 mg zoledronsyra på skelettrelaterade händelser (SRE)-kvoten, beräknad som det totala antalet SRE (förutom hyperkalcemi och justerat för tidigare fraktur), dividerat med den totala riskperioden. Patienterna fick antingen 4 mg zoledronsyra eller placebo var fjärde vecka under ett år. Patienterna var jämnt fördelade mellan zoledronsyra-behandlade gruppen och placebogrupperna.

SRE-kvoten (händelser/person/år) var 0,628 för zoledronsyra och 1,096 för placebo.

Andelen patienter med åtminstone en SRE (förutom hyperkalcemi) var 29,8 % i gruppen behandlad med zoledronsyra, jämfört med 49,6 % i placebogruppen ( $p=0,003$ ). Mediantiden till början av första SRE nåddes inte i gruppen behandlad med zoledronsyra vid slutet av studien och denna var signifikant förlängd jämfört med i placebogruppen ( $p=0,007$ ). 4 mg zoledronsyra minskade risken för SRE med 41 % i en multipel event analys (relativa risken =0,59,  $p=0,019$ ) jämfört med placebo.

I den zoledronsyra-behandlade gruppen sågs en statistiskt signifikant förbättring i skattningen av smärta (enligt skalan Brief Pain Inventory, BPI) efter 4 veckor och vid varje efterföljande tidpunkt under studien, jämfört med i placebogruppen (figur 1). Smärtskattningen för zoledronsyra var konsekvent under startvärdet och smärtnedgången åtföljdes av en tendens till lägre skattning avseende förbrukning av smärtstillande läkemedel.

**Figur 1: Medelvärde av förändring från startvärdet i BPI skalan. Statistiskt signifikanta skillnader är markerade (\* $p<0,05$ ) för jämförelse mellan behandlingar (4 mg zoledronsyra vs. placebo)**



Det primära målet med denna observationsstudie var att uppskatta den kumulativa förekomsten av osteonekros i käken (ONJ) vid år 3 hos cancerpatienter med benmetastaser som fick zoledronsyra. Behandling med osteoklasthämmare, annan cancerterapi och tandvård utfördes enligt klinisk praxis och nationella vårdprogram. En grundläggande tandläkarundersökning rekommenderades men var inte obligatorisk.

Bland de 3491 utvärderade patienterna bekräftades 87 fall av ONJ. Den totala uppskattade kumulativa förekomsten av bekräftad ONJ vid år 3 var 2,8% (95% KI: 2,3-3,5%). Förekomsten var 0,8% vid år 1 och 2,0% vid år 2. Vid bekräftad ONJ vid år 3 var andelen högst hos myelompatienter (4,3%) och lägst hos bröstcancerpatienter (2,4%). Fall av bekräftad ONJ var statistiskt signifikant högre hos patienter med multipelt myelom (p=0,03) än andra cancerformer tillsammans

#### Kliniska studieresultat vid behandling av TIH

Kliniska studier av tumörinducerad hyperkalcemi (TIH) visade att effekten av zoledronsyra karakteriseras av en minskning av kalcium i serum och av utsöndringen av kalcium i urinen. I dosfinnande fas I-studier av patienter med mild till moderat tumörinducerad hyperkalcemi (TIH), var de effektiva doser som testades i det ungefärliga intervallet 1,2–2,5 mg.

I syfte att utvärdera effekterna av 4 mg zoledronsyra kontra pamidronat (90 mg), sammanställdes resultaten av två pivotala multicenterstudier avseende patienter med TIH i en i förväg planerad analys. Det förelåg en snabbare normalisering av korrigerat serumkalcium på dag 4 för 8 mg zoledronsyra och på dag 7 för både 4 mg och 8 mg zoledronsyra. Följande frekvenser av behandlingsvar observerades:

	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zoledronsyra 4 mg (N=86)	45,3% (p=0.104)	82,6% (p=0.005)*	88,4% (p=0.002)*
Zoledronsyra 8 mg (N=90)	55,6% (p=0.021)*	83,3% (p=0.010)*	86,7% (p=0.015)*
Pamidronate 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

\*p-värdena anges i förhållande till pamidronat.

Mediantiden normokalcemi var 4 dagar. Mediantiden fram till recidiv (förnyad ökning av albuminkorrigerat serumkalcium  $\geq 2,9$  mmol/l) var 30 till 40 dagar för patienter som behandlats med zoledronsyra, mot 17 dagar för dem som behandlats med pamidronat 90 mg (p-värden: 0,001 för 4 mg och 0,007 för 8 mg zoledronsyra). Det förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de båda doseringarna av zoledronsyra.

69 patienter, som efter kliniska studier fick återfall eller var behandlingsresistenta mot startbehandlingen (zoledronsyra 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg) erhöll förnyad behandling med zoledronsyra 8 mg. Andelen patienter som svarade på den andra behandlingen uppgick till 52 %. Eftersom de patienter som erhöll förnyad behandling endast behandlades med dosen 8 mg, finns det inga data tillgängliga som tillåter jämförelse med dosen 4 mg zoledronsyra.

I kliniska studier av patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH), var den totala säkerhetsprofilen bland de tre behandlingsgrupperna (zoledronsyra 4 och 8 mg samt pamidronat 90 mg) lika med avseende på typ och allvarlighetsgrad av biverkningar.



## Pediatriisk population

### Resultat av kliniska studier vid behandling av svår osteogenesis imperfecta hos pediatriiska patienter från 1 års ålder till 17 år

Effekten av intravenös zoledronsyra vid behandling av pediatriiska patienter (ålder från 1 till 17 år) med svår osteogenesis imperfecta (typ I, III och IV) jämfördes med intravenöst pamidronat i en internationell, multicenter, randomiserad, öppen studie med 74 respektive 76 patienter i varje behandlingsgrupp. Behandlingsperioden var 12 månader, vilken föregicks av 4 till 9 veckors screeningperiod där vitamin D och tillägg av elementärt kalcium gavs i åtminstone 2 veckor. I det kliniska programmet erhöll patienter i åldern 1 till < 3 år 0,025 mg/kg zoledronsyra (till en maximal engångsdos 0,35 mg) var tredje månad och patienterna från 3 till 17 år fick 0,05 mg/kg zoledronsyra (till en maximal engångsdos av 0,83 mg) var tredje månad. En förlängningsstudie genomfördes för att undersöka den allmänna säkerheten och njursäkerheten på lång sikt av zoledronsyra administrerat en eller två gånger per år under den förlängda 12 månaders behandlingen hos barn, vilka hade fullföljt ett års behandling med antingen zoledronsyra eller pamidronat i huvudstudien.

Studiens primära mät punkt var procentuell ändring från startvärdet för bentäthet (BMD) i ländryggen efter 12 månaders behandling. Den estimerade effekten av behandling med avseende på BMD var jämförbar, men studiens design var inte tillräckligt robust för att med non-inferiority analys påvisa effekt med zoledronsyra. Framförallt sågs inget tydligt bevis för effekt på incidensen av frakturer eller på smärta. Biverkningar i form av frakturer i rörbenen i de nedre extremiteterna rapporterades hos ungefär 24 % (femur) och 14 % (tibia) av de zoledronsyra behandlade patienterna jämfört med 12 % och 5 % hos de pamidronatbehandlade patienterna med svår osteogenesis imperfecta, oavsett sjukdomstyp och orsakssamband. Totala incidensen av frakturer var dock jämförbara mellan de zoledronsyra behandlade patienterna och de pamidronatbehandlade patienterna: 43 % (32/74) jämfört med 41 % (31/76). Att tolka risken för fraktur försvåras av det faktum att frakturer är vanliga hos patienter med svår osteogenesis imperfecta, som en del av sjukdomsprocessen.

Typen av biverkningar som har observerats i denna population liknande de som tidigare setts hos vuxna med avancerade maligniteter, som involverar benvävnaden (se avsnitt 4.8). Biverkningarna är ordnade efter frekvenser och presenteras i tabell 6. Följande klassifikation används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) mindre vanliga ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Tabell 6: Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta<sup>1</sup></b>		
<b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b>		
	Vanliga:	Huvudvärk
<b><i>Hjärtat</i></b>		
	Vanliga:	Takykardi
<b><i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i></b>		
	Vanliga:	Nasofaryngit
<b><i>Magtarmkanalen</i></b>		
	Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående
	Vanliga:	Magsmärta
<b><i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i></b>		

	Vanliga:	Smärta i armar och ben, artralgi, muskuloskeletal smärta
<b>Allmänna symtom pch/eller symtom vid administreringsstället</b>		
	Mycket vanliga:	Pyrexia, trötthet
	Vanliga:	Akutfasreaktion, smärta
<b>Undersökningar</b>		
	Mycket vanliga:	Hypokalcemi
	Vanliga:	Hypofosfatemi

<sup>1</sup> Biverkningar med en frekvens < 5 % värderades medicinskt och det visades att dessa fall stämmer överens med den väletablerade säkerhetsprofilen för zoledronsyra (se avsnitt 4.8)

Hos barn med svår osteogenesis imperfecta, verkar det finnas ett samband med zoledronsyra och mer uttalade risker för akutfasreaktioner, hypokalcemi och oförklarad takykardi vid jämförelse med pamidronat, men skillnaden minskar efter påföljande infusioner.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för originalläkemedlet innehållande zoledronsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av tumörinducerad hyperkalcemi och förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Engångs- och flergångsdoser, administrerade som 5- eller 15-minuters infusion av 2, 4, 8 eller 16 mg zoledronsyra, till 64 patienter med benmetastaser, genererade följande farmakokinetiska data, vilka konstaterades vara oberoende av dos.

Efter påbörjande av infusion med zoledronsyra ökar plasmakoncentrationen av zoledronsyra snabbt och uppnår sin topp vid slutet av infusionsperioden. Därefter följer en snabb nedgång till < 10 % av toppvärdet efter 4 timmar och < 1 % av toppvärdet efter 24 timmar. En utdragen period följer med mycket låga koncentrationer, ej överstigande 0,1 % av toppvärdet innan den andra infusionen av zoledronsyra på dag 28.

Intravenöst administrerad zoledronsyra uppvisar en plasmakoncentrations/tidskurva med tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med  $\alpha$ - och  $\beta$ -halveringstider på 0,24 respektive 1,87 timmar, följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar. Det skedde ingen ackumulering av zoledronsyra i plasma efter flergångsdoser av zoledronsyra givet var tjugoåttonde dag. Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns  $39 \pm 16$  % av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Totalt clearance är  $5,04 \pm 2,5$  l/timme, oberoende av dosen och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronatkoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

Den interindividuella variabiliteten för de farmakokinetiska parametrarna är hög hos patienter, vilket också noterats för andra bisfosfonater.

Det finns inga farmakokinetiska data beträffande behandling med zoledronsyra av patienter med hyperkalcemi eller leverinsufficiens. Zoledronsyra hämmar inte humana P450-enzymmer in vitro och

uppvisar ingen biotransformation. I djurstudier återfanns < 3 % av den administrerade dosen i feces, vilket tyder på att leverfunktionen inte spelar någon betydande roll i zoledronsyras farmakokinetik.

Njurclearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där njurclearance motsvarar  $75 \pm 33$  % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på  $84 \pm 29$  ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. Med populationsanalys visades att för en patient med kreatininclearance på 20 ml/min (gravt nedsatt njurfunktion) eller 50 ml/min (måttlig nedsättning) motsvaras det uppskattade clearancevärdet för zoledronsyra av 37 % respektive 72 % av värdet för en patient med kreatininclearance på 84 ml/min. Endast begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med grav njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min).

I en *in vitro*-studie uppvisade zoledronsyra låg affinitet till de cellulära komponenterna i humant blod, med ett genomsnittligt förhållande blod-/plasmakoncentration av 0,59 inom ett koncentrationsspann av 30 ng/ml till 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindningsgraden är låg, den obundna fraktionen sträcker sig från 60% vid 2 ng/ml till 77% vid 2000 ng/ml zoledronsyra.

### Särskilda populationer

#### Pediatrika patienter

Begränsade farmakokinetikdata hos barn med svår osteogenesis imperfecta indikerar att farmakokinetiken av zoledronsyra hos barn i åldern 3 till 17 år liknar den hos vuxna vid liknande mg/kg dosnivåer. Ålder, kroppsvikt, kön och kreatininclearance verkar inte påverka den systemiska exponeringen av zoledronsyra.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Akuttoxicitet

Den högsta icke-letala engångsdosen vid intravenös administrering var 10 mg/kg kroppsvikt hos mus och 0,6 mg/kg hos råttor.

### Subkronisk och kronisk toxicitet

Zoledronsyra tolererades väl när det administrerades subkutant till råttor och intravenöst till hundar i doser på upp till 0,02 mg/kg dagligen i 4 veckor. Administrering av 0,001 mg/kg/dag subkutant till råttor och 0,005 mg/kg intravenöst varannan till var tredje dag till hundar i upp till 52 veckor tolererades också väl.

Det vanligaste fyndet i studier med upprepad dosering var en ökning av primär spongiosa i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande aktivitet.

Säkerhetsmarginalerna för påverkan på njurarna vid upprepad parenteral långtidsbehandling var små, men vid behandling med engångsdos (1,6 mg/kg) och vid upprepad dosering (0,06–0,6 mg/kg/dag), sågs inte någon njurpåverkan. Denna dosering är lika med eller högre än de terapeutiska doser som är avsedda att administreras till patienter. Långtidsbehandling med upprepade doser, omfattande de högsta doserna som är avsedda att ges till människa gav upphov till toxikologiska effekter i andra organ som mag-tarmkanalen, levern, mjälten, lungorna och vid injektionsställena.

### Reproduktionstoxicitet

Zoledronsyra var teratogent på råttor vid subkutana doser  $\geq 0,2$  mg/kg. På kanin observerades ingen teratogenicitet eller fetotoxicitet, men däremot konstaterades maternell toxicitet. Försvårad förlossning observerades vid den lägsta dosen (0,01 mg/kg kroppsvikt) i djurförsök på råttor.

## Mutagenicitet och karcinogen potential

Zoledronsyra var inte mutagent i de mutagenicitetstest som utfördes. Karcinogenicitetstest gav inga hållpunkter för någon karcinogen potential.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol  
Natriumcitrat  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

För att undvika potentiella inkompatibiliteter skall Zoledronic Acid Hospira spädas med 0.9 % w/v natriumkloridlösning eller 5 % w/v glukoslösning.

Detta läkemedel får inte blandas med kalcium eller infusionslösningar som innehåller andra divalenta katjoner såsom Ringerlaktatlösning utan skall administreras som en separat infusion i en särskild infusions slang.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter spädning: Ur mikrobiologisk synpunkt bör den färdigberedda och spädda infusionslösningen användas omgående. Om användning inte sker omgående, är förvaringstider och förvaringsförhållanden innan administrering användarens ansvar och skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C – 8°C. Den kylda lösningen skall sedan återfå rumstemperatur innan administrering.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En 6 ml-injektionsflaska av ofärgat glas, typ I, eller en 5 ml injektionsflaska i plast, med en fluoropolymeröverdragen halobutylpropp och med en aluminiumförsegling och ”flip-off”-lock.

### Förpackningsstorlek

Zoledronic Acid Hospira tillhandahålls som förpackningar innehållande 1 injektionsflaska.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Före administrering ska 5,0 ml koncentrat från en injektionsflaska, eller den volym av koncentratet som krävs, ytterligare spädas med 100 ml kalciumfri infusionsvätska (0,9 % w/v natriumkloridlösning eller 5 % w/v glukoslösning).

Ytterligare information om hantering av Zoledronic Acid Hospira, inklusive riktlinjer för beredning av reducerade doser, finns i avsnitt 4.2.

Aseptisk teknik måste följas under beredningen av infusionen. Endast för engångsbruk.

Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning skall användas.

Hälso- och sjukvårdspersonal tillråds att inte kassera oanvänd Zoledronic Acid Hospira via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 november 2012  
Datum för den senaste förnyelsen: 24 augusti 2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En infusionspåse med 100 ml innehåller 4 mg zoledronsyra (som monohydrat).

1 ml av lösningen innehåller 0,04 mg zoledronsyra (som monohydrat).

### Hjälpämnen med känd effekt

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml innehåller 360 mg natrium per dosenheter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hyperkalcemi) hos vuxna patienter med avancerade benvävnadsmetastaser.
- Behandling av vuxna patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Zoledronsyra får endast förskrivas och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av administrering av intravenösa bisfosfonater. Bipacksedeln och påminnelsekortet skall lämnas till patienter som behandlas med zoledronsyra.

#### Dosering

#### Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser

##### *Vuxna samt äldre*

Den rekommenderade dosen vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser är 4 mg zoledronsyra var tredje till fjärde vecka.

Patienter bör också ges ett dagligt tillägg av kalcium 500 mg samt 400 IE vitamin D.

I beslutet att behandla patienter med benvävnadsmetastaser för förebyggande av skelettrelaterade händelser skall hänsyn tas till att effekten av behandlingen sätter in efter 2-3 månader.

## Behandling av TIH

### *Vuxna samt äldre*

Den rekommenderade dosen vid hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium  $\geq$  12,0 mg/dl eller 3,0 mmol/l) är en engångsdos av 4 mg zoledronsyra.

### *Nedsatt njurfunktion*

#### *TIH:*

Zoledronsyra-behandling av patienter med TIH, vilka har gravt nedsatt njurfunktion skall övervägas endast efter värdering av riskerna och fördelarna med behandlingen. I de kliniska studierna har patienter med serumkreatinin  $>$  400  $\mu$ mol/l eller  $>$  4,5 mg/dl exkluderats. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH) med serumkreatinin  $<$  400  $\mu$ mol/l eller  $<$  4,5 mg/dl (se avsnitt 4.4).

### *Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser:*

När man initierar behandling med zoledronsyra hos patienter med multipelt myelom eller metastaserande skelettlesioner från solida tumörer, bör serumkreatinin och kreatininclearance (CLcr) kontrolleras. CLcr beräknas från serumkreatinin med hjälp av Cockcroft - Gaults formel. Zoledronsyra rekommenderas inte till patienter, vilka före insättning av behandling har grav nedsättning av njurfunktionen, vilket för denna patientkategori definieras som CLcr  $<$  30 ml/min. I kliniska prövningar med zoledronsyra har patienter med serumkreatinin  $>$  265  $\mu$ mol/l eller  $>$  3,0 mg/dl exkluderats.

Hos patienter med normal njurfunktion (definierat som CLcr  $>$  60 ml/min), kan zoledronsyra 4 mg/100 ml lösning för infusion administreras direkt utan någon ytterligare beredning. Hos patienter med benvävnadsmetastaser som före initiering av behandling har mild till måttligt nedsatt njurfunktion, vilket för denna patientkategori definierades som CLcr 30–60 ml/min, rekommenderas reducerade doser Zoledronic Acid Hospira (se också avsnitt 4.4).

<b>Kreatininclearance vid start (ml/min)</b>	<b>Zoledronic Acid Hospira rekommenderad dos*</b>
$>$ 60	4,0 mg zoledronsyra
50–60	3,5 mg* zoledronsyra
40–49	3,3 mg* zoledronsyra
30–39	3,0 mg* zoledronsyra

\* Doserna har kalkylerats under förutsättning att det önskade målet för AUC är 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Den reducerade dosen för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas uppnå samma AUC som den som har setts hos patienter med kreatininclearance på 75 ml/min.

Efter initiering av behandling, bör serumkreatinin kontrolleras före varje dos av Zoledronic Acid Hospira och uppehåll skall göras i behandlingen om njurfunktionen försämras. I de kliniska prövningarna definierades en försämring av njurfunktionen enligt följande:

- För patienter med normalt kreatininvärde vid start ( $<$  1,4 mg/dl eller  $<$  124  $\mu$ mol/l), en ökning med 0,5 mg/dl eller 44  $\mu$ mol/l;
- För patienter med abnormt värde vid start ( $>$  1,4 mg/dl eller  $>$  124  $\mu$ mol/l), en ökning med 1,0 mg/dl eller 88  $\mu$ mol/l.

I de kliniska studierna upptogs behandlingen med zoledronsyra när kreatininnivåerna hade återgått till inom 10 % av utgångsvärdet (se avsnitt 4.4). Behandlingen med Zoledronic Acid Hospira skall återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för zoledronsyra för barn i åldern 1 år till 17 år har inte ännu fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### Administreringssätt

#### Intravenös användning

Zoledronic Acid Hospira infusionsvätska skall ges som en intravenös engångsdos under minst 15 minuter.

Hos patienter med normal njurfunktion, definierat som CLcr > 60 ml/min skall zoledronsyra 4 mg/100 ml lösning för infusion inte spädas ytterligare.

Hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen, rekommenderas reducerade Zoledronic Acid Hospira-doser (se avsnitt "Dosering" ovan och avsnitt 4.4).

För att bereda reducerade doser till patienter med CLcr ≤ 60 ml/min vid start, se tabell 1 nedan. Avlägsna angiven volym av Zoledronic Acid Hospira-lösning från påsen innan administrering.

**Tabell 1: Beredning av reducerade doser av Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml lösning för infusion**

<b>Kreatininclearance vid start (ml/min)</b>	<b>Avlägsna följande mängd av Zoledronic Acid Hospira lösning för infusion (ml)</b>	<b>Justerad dos (mg zoledronsyra)</b>
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Zoledronic Acid Hospira får inte blandas med andra infusionslösningar utan skall administreras som en intravenös engångsinfusion i en separat infusions slang.

Patienter måste hållas väl hydrerade före och efter administrering av Zoledronic Acid Hospira.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra bisfosfonater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Patienter måste undersökas innan zoledronsyra administreras för att säkerställa att de är tillräckligt hydrerade.

Övervätskning skall undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Hyperkalcemirelaterade metaboliska standardparametrar, som t.ex. serumnivåerna av kalcium, fosfat och magnesium måste noga följas efter att behandling med zoledronsyra inletts. Om hypokalcemi,



hypofosfatemi eller hypomagnesemi uppkommer, kan korttidsbehandling med tillskott behöva påbörjas. Patienter med obehandlad hyperkalcemi har i allmänhet viss grad av nedsatt njurfunktion, därför bör noggrann kontroll av njurfunktionen övervägas.

Andra läkemedel som innehåller zoledronsyra som aktiv substans finns för behandling av benskörhet och Pagets sjukdom. Patienter som behandlas med Zoledronic Acid Hospira bör inte samtidigt behandlas med zoledronsyra eller någon annan bisfosfonat, eftersom de kombinerade effekterna av dessa läkemedel är okända.

### Njurinsufficiens

Patienter med diagnosen TIH och tecken på försämring av njurfunktionen bör noggrant utredas med hänsyn till om den tänkbara fördelen uppväger den möjliga risken av behandlingen med zoledronsyra.

I beslutet att behandla patienter med benvävnadsmetastaser för att förebygga skelettrelaterade händelser skall hänsyn tas till att effekten av behandlingen sätter in efter 2–3 månader.

Zoledronsyra har satts i samband med rapporter om nedsatt njurfunktion. Faktorer som kan öka risken för försämring inkluderar dehydrering och tidigare förekomst av nedsatt njurfunktion, flera behandlingscykler med zoledronsyra och andra bisfosfonater, likaså användningen av andra nefrotoxiska läkemedel. Även om risken minskar då zoledronsyra administreras i dosen 4 mg under 15 minuter, kan ändå försämring av njurfunktionen inträffa. Försämrad njurfunktion, utveckling till njursvikt och dialys har rapporterats hos patienter efter den initiala dosen eller en engångsdos av 4 mg zoledronsyra. Höjning av serumkreatinin förekommer också hos några patienter vid kronisk administrering av zoledronsyra vid rekommenderade doser för att förebygga skelettrelaterade händelser, även om detta förekommer mindre ofta.

Patienter bör kontrolleras med avseende på serumkreatinin före varje dos av zoledronsyra. Vid start av behandling av patienter med benvävnadsmetastaser samt med samtidig mild och måttlig njurfunktionsnedsättning, rekommenderas lägre doser av zoledronsyra. Hos patienter som visar prov på försämrad njurfunktion under behandlingen, skall uppehåll göras i zoledronsyrabehandlingen. Behandlingen med zoledronsyra skall endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet. Zoledronsyrabehandlingen skall återupptas med samma dos som gavs innan behandlingen avbröts.

På grund av den möjliga påverkan på njurfunktionen av zoledronsyra samt brist på kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (definierades i kliniska studier som serumkreatinin  $\geq 400$  mikromol/l eller  $\geq 4,5$  mg/dl för patienter med TIH respektive  $\geq 265$  mikromol/l eller  $\geq 3,0$  mg/dl för patienter med cancer och benvävnadsmetastaser) vid start och endast begränsade farmakokinetiska data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion vid start (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) kan inte användningen av zoledronsyra rekommenderas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

### Leverinsufficiens

Då kliniska data endast finns i begränsad omfattning vad gäller patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan inga speciella rekommendationer ges för denna patientkategori.

### Osteonekros

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats som mindre vanligt förekommande i kliniska prövningar hos patienter som får zoledronsyra. Erfarenhet efter marknadsintroduktionen och från litteraturen indikerar en större frekvens av ONJ-rapporter baserat på tumörtyper (avancerad bröstcancer, multipelt myelom). En studie visade att ONJ förekom i högre utsträckning hos myelompatienter jämfört med andra cancerformer (se avsnitt 5.1).

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjuksdelslesioner i munnen, förutom vid medicinska nödsituationer. En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med bisfosfonater hos patienter med samtidigt riskfaktorer.

Följande riskfaktorer ska övervägas vid bedömning av den individuella risken för att utveckla ONJ:

- Styrkan hos bisfosfonaten (högre risk med mer potenta läkemedel), administrationssätt (högre risk vid parenteral administrering) och bisfosfonatens kumulativa dos.
- Cancer, komorbida tillstånd (t ex anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning.
- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogeneshämmare (se avsnitt 4.5), strålbehandling mot huvud och hals, kortikosteroider
- Historia av tandsjukdom, undermålig munhygien, periodontal sjukdom, invasiva dentala procedurer och dåligt passande proteser.

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller, och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med zoledronsyra.

Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras endast efter noggrant övervägande och bör undvikas i nära anslutning till zoledronsyraadministrering. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga data tillgängliga som ger indikation om avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör inrättas i nära samarbete mellan behandlande läkare och en tandläkare/käkkirurg med expertis inom ONJ. Tillfälligt avbrytande av zoledronsyra-behandling bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

### *Osteonekros i andra kroppsdelar*

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Dessutom har det förekommit sporadiska rapporter om osteonekros i andra kroppsdelar, inklusive höften och lårbenet, främst rapporterade hos vuxna cancerpatienter som behandlas med Zoledronic Acid Hospira.

### Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som har behandlats med zoledronsyra har det under försäljningsperioden rapporterats om svåra skelett-och ledsmärter och/eller muskelsmärta, vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning. Emellertid har sådana rapporter varit sällan förekommande. Tiden till symptomets uppträdande varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. De flesta patienter erhöll lindring av symptomen efter att behandlingen avbrutits. En undergrupp fick återfall av symtomen då zoledronsyra eller annan bisfosfonat återinsattes.

### Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och

en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

### Hypokalcemi

Hypokalcemi har rapporterats hos patienter som behandlats med zoledronsyra. Hjärtarytmier och neurologiska biverkningar (inklusive konvulsioner, hypestesi och tetani) har rapporterats sekundärt till följd av allvarlig hypokalcemi. Uttalad hypokalcemi som krävt sjukhusvård har rapporterats. I vissa fall kan livshotande hypokalcemi uppträda (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas när Zoledronic Acid Hospira administreras tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka hypokalcemi då de kan ha en synergisk effekt vilket kan leda till allvarlig hypokalcemi (se avsnitt 4.5). Serumkalций skall kontrolleras och hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med Zoledronic Acid Hospira inleds. Patienter skall erhålla adekvat tillägg av kalcium och vitamin D.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 360 mg natrium per dosenhet, motsvarande 18 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (RDI) (2 gram natrium för vuxna).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I kliniska studier har zoledronsyra administrerats samtidigt med vanligt förekommande cytostatika, diuretika, antibiotika och analgetika utan att interaktioner av klinisk betydelse har uppträtt. Zoledronsyra uppvisar ingen märkbar bindning till plasmaproteiner och inhiberar inte humana P450-enzymmer *in vitro* (se avsnitt 5.2), men inga regelrätta kliniska interaktionsstudier har utförts.

Försiktighet rekommenderas då bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, calcitonin eller loopdiuretika eftersom dessa medel kan ha en additiv effekt, vilket leder till en lägre nivå av serumkalций under längre perioder än nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Försiktighet skall iaktas när zoledronsyra används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel. Möjligheten att hypomagnesemi utvecklas under behandlingen bör också uppmärksammas.

Hos patienter med multipelt myelom kan risken för nedsatt njurfunktion öka när zoledronsyra används i kombination med talidomid.

Försiktighet ska iaktas när Zoledronic Acid Hospira administreras med antiangiogena läkemedel eftersom en ökad incidens av osteonekros i käken (ONJ) har observerats hos patienter som behandlas med dessa läkemedel samtidigt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med zoledronsyra saknas. Djurstudier med zoledronsyra har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Zoledronsyra skall inte användas under graviditet. Kvinnor i fertil ålder bör avrådas från att bli gravida.

## Amning

Det är inte känt om zoledronsyra passerar över i bröstmjolk. Zoledronsyra är kontraindicerat hos ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

## Fertilitet

Potentiella oönskade effekter av zoledronsyra på fertilitet av föräldra- och F1-generationen studerades hos råttor. Detta visade förstärkta farmakologiska effekter som ansågs vara relaterade till substansens hämning av kalciummetabolismen i skelett, vilket resulterade i periparturient hypokalcemi, som är en klasseffekt av bisfosfonater, dystoci och tidigt avslutande av studien. Dessa resultat förhindrade således att en definitiv effekt av zoledronsyra på fertilitet hos människa kunde fastställas.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Biverkningar såsom yrsel och somnolens kan ha effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner, varför försiktighet bör iaktas när zoledronsyra används i samband med bilkörning och användning av maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Inom tre dagar efter administrering av zoledronsyra, har en akutfasreaktion ofta rapporterats, med symtom inkluderande bensmärta, feber, trötthet, artralgi, myalgi, och artrit med påföljande ledsvullnad. Dessa symtom är vanligen övergående inom några dagar (se beskrivning av vissa biverkningar).

Följande är de viktiga identifierade riskerna med zoledronsyra inom de godkända indikationerna:

Nedsatt njurfunktion, osteonekros i käken, akutfasreaktion, hypokalcemi, förmaksflimmer, anafylaxi, interstitiell lungsjukdom. Frekvenserna för var och en av dessa identifierade risker visas i tabell 2.

#### Lista med biverkningar i tabellform

Följande biverkningar, uppräknade i tabell 2, har sammanställts från kliniska prövningar och rapporter efter marknadsföring, huvudsakligen vid kronisk behandling med 4 mg zoledronsyra:

#### **Tabell 2**

Biverkningarna är indelade i olika frekvenser med de mest vanliga först. Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b><i>Blodet och lymfsystemet</i></b>		
	Vanliga:	Anemi
	Mindre vanliga:	Trombocytopeni, leukopeni
	Sällsynta:	Pancytopeni
<b><i>Immunsystemet</i></b>		
	Mindre	Överkänslighetsreaktioner

	vanliga:	
	Sällsynta:	Angioneurotiska ödem
<b>Psykiska störningar</b>		
	Mindre vanliga:	Oro, sömnstörningar
	Sällsynta:	Förvirring
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		
	Vanliga:	Huvudvärk
	Mindre vanliga:	Yrsel, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, darningar, somnolens
	Mycket sällsynta:	Konvulsioner, hypostesi och tetani (sekundärt till hypokalcemi)
<b>Ögon</b>		
	Vanliga:	Konjunktivit
	Mindre vanliga:	Dimsyn, sklerit och orbital inflammation
	Sällsynta:	Uveit
	Mycket sällsynta:	Episklerit
<b>Hjärtat</b>		
	Mindre vanliga:	Hypertoni, hypotension, förmaksflimmer, hypotension ledande till synkope eller cirkulationskollaps
	Sällsynta:	Bradykardi, hjärtarytmi (sekundärt till hypokalcemi)
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		
	Mindre vanliga:	Dyspné, hosta, bronkkonstriktion
	Sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom
<b>Magtarmkanalen</b>		
	Vanliga:	Illamående, kräkningar, minskad aptit
	Mindre vanliga:	Diarré, förstoppning, buksmärta, dyspepsi, stomatit, muntorrhet
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		
	Mindre vanliga:	Klåda, utslag (inklusive erytematösa och fläckvisa utslag), ökad svettning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		
	Vanliga:	Värk i skelettet, muskelsmärta, ledvärk, generell smärta
	Mindre vanliga:	Muskelspasmer, osteonekros i känen
	Mycket	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) och i

	sällsynta:	andra kroppsdelar inklusive lårben och höft
<b><i>Njurar och urinvägar</i></b>		
	Vanliga:	Nedsatt njurfunktion
	Mindre vanliga:	Akut njursvikt, hematuri, proteinuri
	Sällsynta:	Förvärvat Fanconis syndrom
<b><i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i></b>		
	Vanliga:	Feber, influensaliknande syndrom (inklusive trötthet, stelhet, sjukdomskänsla och rodnad)
	Mindre vanliga:	Asteni, perifera ödem, reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, irritation, svullnad, skleros), bröstsmärtor, viktökning, anafylaktisk reaktion/chock, urtikaria
	Sällsynta:	Artrit och ledsvullnad som ett symtom på akutfasreaktion
<b><i>Undersökningar</i></b>		
	Mycket vanliga:	Hypofosfatemi
	Vanliga:	Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi
	Mindre vanliga:	Hypomagnesemi, hypokalemi
	Sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi

### Beskrivning av vissa biverkningar

#### *Nedsatt njurfunktion*

Zoledronsyra har associerats med rapporter om nedsatt njurfunktion. I en poolad analys av säkerhetsdata från studier på behandling med zoledronsyra för att förebygga skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser, var frekvensen av njurrelaterade oönskade händelser med misstänkt orsakssamband (biverkningar) för zoledronsyra enligt följande: multipelt myelom (3,2 %), prostatacancer (3,1 %), bröstcancer (4,3 %), lung- och andra solida tumörer (3,2 %). Faktorer som kan öka risken för försämring av njurfunktionen inkluderar dehydrering, redan existerande nedsatt njurfunktion, upprepade behandlingscykler med zoledronsyra eller andra bisfosfonater, liksom samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel eller användning av kortare infusionstider än rekommenderat. Försämrade njurfunktion, progress mot njursvikt samt dialys har rapporterats hos patienter efter initial dos eller engångsdos av 4 mg zoledronsyra (se avsnitt 4.4).

#### *Osteonekros i käken*

Fall av osteonekros (i käken) har rapporterats i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, såsom zoledronsyra (se avsnitt 4.4). Flera av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider och hade tecken på lokal infektion inkluderande osteomyelit. Majoriteten av rapporterna gäller cancerpatienter som har dragit ut tänder eller genomgått andra tandkirurgiska ingrepp.

#### *Förmaksflimmer*

I en 3 år, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie som utvärderade effekten och säkerheten av 5 mg zoledronsyra en gång årligen jämfört med placebo vid behandling av postmenopausal osteoporos (PMO), var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som fick 5 mg zoledronsyra respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer rapporterat som allvarlig biverkan var 1,3 % (51 av 3 862) och 0,6 % (22 av 3 852) hos patienter som fick 5 mg zoledronsyra respektive placebo. Obalansen som observerades i denna studie har inte observerats i andra studier med zoledronsyra, inklusive de med 4 mg zoledronsyra var 3:e till 4:e vecka hos onkologipatienter. Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer i denna enskilda studie är okänd.

#### *Akutfasreaktion*

Denna biverkan består av en samling av symtom som inkluderar feber, myalgi, huvudvärk, smärta i extremiteter, illamående, kräkningar, diarré, artralgi och artrit med påföljande ledsvullnad. Tillslags tiden är  $\leq 3$  dagar efter infusion av zoledronsyra och reaktionen benämns också med termerna ”influenسالiknande” eller ”post-dos” symtom.

#### *Atypiska femurfrakturer*

Efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats (frekvens: sällsynt):

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning).

#### *Hypokalcemirelaterade biverkningar*

Hypokalcemi är en viktig fastställd risk för zoledronsyra inom godkända indikationer. Baserat på en genomgång av både kliniska studier och fallrapporter efter godkännandet finns tillräckliga bevis för ett samband mellan behandling med zoledronsyra, rapporterade fall av hypokalcemi och sekundär utveckling av hjärtarytmi. Dessutom ses ett samband mellan hypokalcemi och sekundära neurologiska biverkningar såsom konvulsioner, hypestesi och tetani (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Klinisk erfarenhet av akut intoxikation med zoledronsyra saknas. Felaktig administrering av doser upp till 48 mg av zoledronsyra har rapporterats. Patienter som har fått större doser än rekommenderat (se avsnitt 4.2) måste kontrolleras noga, eftersom nedsatt njurfunktion (inklusive njursvikt) och onormala värden av serumelektrolyter (inklusive kalcium, fosfor och magnesium) har observerats. I händelse av kliniskt betydelsefull hypokalcemi bör en intravenös infusion av kalciumglukonat ges.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08.

Zoledronsyra tillhör kategorin bisfosfonater, och verkar huvudsakligen på benvävnad. Den hämmar den osteoklastiska benresorptionen.

Bisfosfonaternas selektiva effekt på benvävnad grundar sig på deras höga affinitet till mineraliserat ben, men den exakta molekylära mekanism som leder till hämningen av osteoklastaktiviteten är fortfarande inte klarlagd. I långtidsstudier på djur hämmar zoledronsyra benresorptionen utan att ha någon negativ inverkan på benvävnadens bildning, mineralisering eller mekaniska egenskaper.

Förutom att vara en potent hämmare av benresorptionen har zoledronsyra också flera antitumöregenskaper som kan bidra till dess sammantagna effekt vid behandlingen av metastaserande benskjukdom. Följande egenskaper har visats i prekliniska studier:

- *In vivo*: Hämning av den osteoklastiska benresorptionen, som ändrar benmärgens mikromiljö och gör att den mindre främjar tillväxt av tumörceller, antiangiogen aktivitet och antismärtaktivitet.
- *In vitro*: Hämning av osteoblasttillväxt, direkt cytostatisk och proapoptotisk aktivitet på tumörceller, synergistisk cytostatisk effekt med andra cancerläkemedel, anti-adhensions-/invasionsaktivitet.

#### Kliniska studieresultat vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser

I den första, randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade studien jämfördes 4 mg zoledronsyra med placebo för prevention av skelettrelaterade händelser (SRE) hos prostatacancerpatienter. 4 mg zoledronsyra reducerade signifikant andelen patienter som drabbades av åtminstone en skelettrelaterad händelse (SRE), fördröjde mediantiden till första SRE med > 5 månader samt minskade den årliga incidensen av händelser per patient – skelettmorbiditetskvoten. Analys av multipla händelser visade en 36 % riskreduktion i utveckling av SRE hos gruppen med 4 mg zoledronsyra jämfört med placebogruppen. Patienter som erhöll 4 mg zoledronsyra rapporterade en mindre smärtökning än de som fick placebo, och skillnaden nådde signifikans vid 3, 9, 21 och 24 månader. Färre patienter med 4 mg zoledronsyra fick patologiska frakturer. Behandlingseffekterna var mindre uttalade hos patienter med osteosklerotiska lesioner. Effektsresultaten summeras i tabell 3.

I en andra studie, som inkluderade andra solida tumörer än bröstcancer och prostatacancer, reducerade 4 mg zoledronsyra signifikant andelen patienter med en SRE, fördröjde mediantiden till första SRE med mer än 2 månader samt minskade skelettmorbiditetskvoten. Analys av multipla händelser visade en 30,7 % riskreduktion i utvecklingen av SRE i gruppen med 4 mg zoledronsyra jämfört med placebogruppen. Effektsresultaten summeras i tabell 4.

<b>Tabell 3: Effektsresultat (patienter med prostatacancer som får hormonbehandling)</b>						
	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	Zoledron-syra 4 mg	Placebo	Zoledron-syra 4 mg	Placebo	Zoledron-syra 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andelen patienter med SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-värde	0,028		0,052		0,119	
Mediantid till SRE (dagar)	488	321	NR	NR	NR	640
p-värde	0,009		0,020		0,055	



Skelettmorbiditetskvot	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-värde	0,005		0,023		0,060	
Riskreduktion av förekomsten av multipa händelser ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,002		NA		NA	

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

\*\* Redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämplig

<b>Tabell 4: Effektnyttresultat (solida tumörer andra än prostata- eller bröstcancer)</b>						
	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	Zoledron-syra 4 mg	Placebo	Zoledron-syra 4 mg	Placebo	Zoledron-syra 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Andelen patienter med SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-värde	0,039		0,064		0,173	
Mediantid till SRE (dagar)	236	155	NR	NR	424	307
p-värde	0,009		0,020		0,079	
Skelettmorbiditetskvot	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-värde	0,012		0,066		0,099	
Riskreduktion av förekomsten av multipa händelser ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,003		NA		NA	

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

\*\* redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR ej uppnådd

NA ej tillämplig

I en tredje randomiserad, dubbelblind fas III-studie där 4 mg zoledronsyra eller 90 mg pamidronat administrerades var 3:e till 4:e vecka jämfördes patienter med multipelt myelom eller bröstcancer med minst en benvävnadslesion. Resultaten visade att 4 mg zoledronsyra hade en jämförbar effekt med pamidronat 90 mg vid prevention av SRE. Analys av multipla händelser avslöjade en signifikant riskreduktion på 16 % hos patienter som behandlades med zoledronsyra 4 mg jämfört med patienter som erhöll pamidronat. Effekresultaten summeras i tabell 5.

<b>Tabell 5: Effekresultat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)</b>						
	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	Zoledronsyra 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsyra 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsyra 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andelen patienter med SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-värde	0,198		0,653		0,037	
Mediantid till SRE (dagar)	376	356	NR	714	NR	NR
p-värde	0,151		0,672		0,026	
Skelettmorbiditetskvot	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-värde	0,084		0,614		0,015	
Riskreduktion av förekomsten av multipa händelser ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,030		NA		NA	

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

\*\* redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR Ej uppnådd

NA Ej tillämplig

4 mg zoledronsyra studerades också i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad prövning med 228 patienter med dokumenterade skelettmetastaser från bröstcancer för att värdera effekten av 4 mg zoledronsyra på skelettrelaterade händelser (SRE)-kvoten, beräknad som det totala antalet SRE (förutom hyperkalcemi och justerat för tidigare fraktur), dividerat med den totala riskperioden. Patienterna fick antingen 4 mg zoledronsyra eller placebo var fjärde vecka under ett år. Patienterna var jämnt fördelade mellan zoledronsyra-behandlade gruppen och placebogruppena.

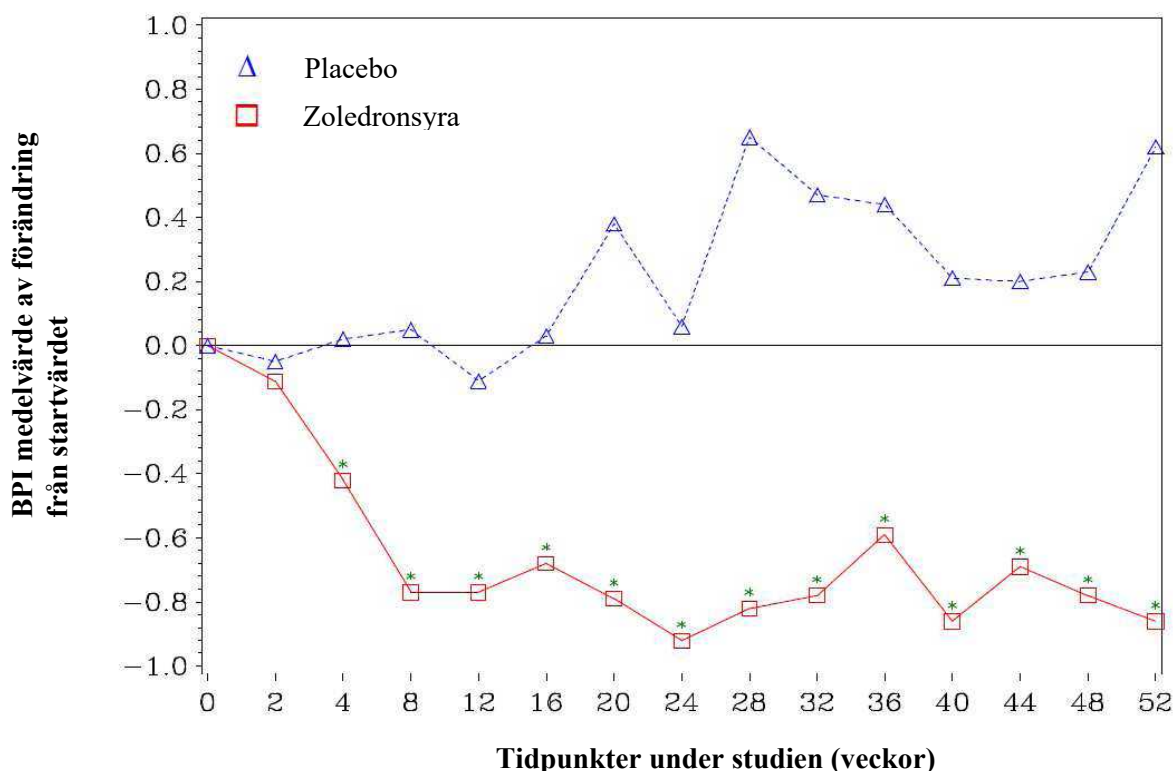
SRE-kvoten (händelser/person/år) var 0,628 för zoledronsyra och 1,096 för placebo.

Andelen patienter med åtminstone en SRE (förutom hyperkalcemi) var 29,8 % i gruppen behandlad med zoledronsyra, jämfört med 49,6 % i placebogruppen (p=0,003). Mediantiden till början av första SRE nåddes inte i gruppen behandlad med zoledronsyra vid slutet av studien och denna var signifikant förlängd jämfört med i placebogruppen (p=0,007). 4 mg zoledronsyra minskade risken för SRE med 41 % i en multipel event analys (relativa risken =0,59, p=0,019) jämfört med placebo.

I den zoledronsyra-behandlade gruppen sågs en statistiskt signifikant förbättring i skattningen av

smärta (enligt skalan Brief Pain Inventory, BPI) efter 4 veckor och vid varje efterföljande tidpunkt under studien, jämfört med i placebogruppen (figur 1). Smärtskattningen för zoledronsyra var konsekvent under startvärdet och smärtnedgången åtföljdes av en tendens till lägre skattning avseende förbrukning av smärtstillande läkemedel.

**Figur 1: Medelvärde av förändringar från startvärdet i BPI skalan. Statistiskt signifikanta skillnader är markerade (\* $p < 0,05$ ) för jämförelse mellan behandlingar (4 mg zoledronsyra vs. placebo)**



#### CZOL446EUS122/SWOG -studien

Det primära målet med denna observationsstudie var att uppskatta den kumulativa förekomsten av osteonekros i käken (ONJ) vid år 3 hos cancerpatienter med benmetastaser som fick zoledronsyra. Behandling med osteoklathämmare, annan cancerterapi och tandvård utfördes enligt klinisk praxis och nationella vårdprogram. En grundläggande tandläkarundersökning rekommenderades men var inte obligatorisk.

Bland de 3491 utvärderade patienterna bekräftades 87 fall av ONJ. Den totala uppskattade kumulativa förekomsten av bekräftad ONJ vid år 3 var 2,8% (95% KI: 2,3-3,5%). Förekomsten var 0,8% vid år 1 och 2,0% vid år 2. Vid bekräftad ONJ vid år 3 var andelen högst hos myelompatienter (4,3%) och lägst hos bröstcancerpatienter (2,4%). Fall av bekräftad ONJ var statistiskt signifikant högre hos patienter med multipelt myelom ( $p=0,03$ ) än andra cancerformer tillsammans.

#### Kliniska studieresultat vid behandling av TIH

Kliniska studier av tumörinducerad hyperkalcemi (TIH) visade att effekten av zoledronsyra karakteriseras av en minskning av kalcium i serum och av utsöndringen av kalcium i urinen. I dosfinnande fas I-studier av patienter med mild till moderat tumörinducerad hyperkalcemi (TIH), var de effektiva doser som testades i det ungefärliga intervallet 1,2–2,5 mg.

I syfte att utvärdera effekterna av 4 mg zoledronsyra kontra pamidronat (90 mg), sammanställdes resultaten av två pivotala multicenterstudier avseende patienter med TIH i en i förväg planerad analys.

Det förelåg en snabbare normalisering av korrigerat serumkalcium på dag 4 för 8 mg zoledronsyra och på dag 7 för både 4 mg och 8 mg zoledronsyra. Följande frekvenser av behandlingssvar observerades:

<b>Tabell 6: Andel med fullständigt behandlingssvar, fördelade per dag, i de kombinerade TIH-studierna</b>			
	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zoledronsyra 4 mg (N=86)	45,3% (p=0.104)	82,6% (p=0.005)*	88,4% (p=0.002)*
Zoledronsyra 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-värdena anges i förhållande till pamidronat.

Mediantiden normokalcemi var 4 dagar. Mediantiden fram till recidiv (förnyad ökning av albuminkorrigerat serumkalcium  $\geq 2,9$  mmol/l) var 30 till 40 dagar för patienter som behandlats med zoledronsyra, mot 17 dagar för dem som behandlats med pamidronat 90 mg (p-värden: 0,001 för 4 mg och 0,007 för 8 mg zoledronsyra). Det förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de båda doseringarna av zoledronsyra.

69 patienter, som efter kliniska studier fick återfall eller var behandlingsresistenta mot startbehandlingen (zoledronsyra 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg) erhöll förnyad behandling med zoledronsyra 8 mg. Andelen patienter som svarade på den andra behandlingen uppgick till 52 %. Eftersom de patienter som erhöll förnyad behandling endast behandlades med dosen 8 mg, finns det inga data tillgängliga som tillåter jämförelse med dosen 4 mg zoledronsyra.

I kliniska studier av patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH), var den totala säkerhetsprofilen bland de tre behandlingsgrupperna (zoledronsyra 4 och 8 mg samt pamidronat 90 mg) lika med avseende på typ och allvarlighetsgrad av biverkningar.

#### Pediatrik population

##### Resultat av kliniska studier vid behandling av svår osteogenesis imperfecta hos pediatrika patienter från 1 års ålder till 17 år

Effekten av intravenös zoledronsyra vid behandling av pediatrika patienter (ålder från 1 till 17 år) med svår osteogenesis imperfecta (typ I, III och IV) jämfördes med intravenöst pamidronat i en internationell, multicenter, randomiserad, öppen studie med 74 respektive 76 patienter i varje behandlingsgrupp. Behandlingsperioden var 12 månader, vilken föregicks av 4 till 9 veckors screeningperiod där vitamin D och tillägg av elementärt kalcium gavs i åtminstone 2 veckor. I det kliniska programmet erhöll patienter i åldern 1 till < 3 år 0,025 mg/kg zoledronsyra (till en maximal engångsdos 0,35 mg) var tredje månad och patienterna från 3 till 17 år fick 0,05 mg/kg zoledronsyra (till en maximal engångsdos av 0,83 mg) var tredje månad. En förlängningsstudie genomfördes för att undersöka den allmänna säkerheten och njursäkerheten på lång sikt av zoledronsyra administrerat en eller två gånger per år under den förlängda 12 månaders behandlingen hos barn, vilka hade fullföljt ett års behandling med antingen zoledronsyra eller pamidronat i huvudstudien.

Studiens primära mät punkt var procentuell ändring från startvärdet för bentäthet (BMD) i ländryggen efter 12 månaders behandling. Den estimerade effekten av behandling med avseende på BMD var jämförbar, men studiens design var inte tillräckligt robust för att med non-inferiority analys påvisa effekt med zoledronsyra. Framförallt sågs inget tydligt bevis för effekt på incidensen av frakturer eller på smärta. Biverkningar i form av frakturer i rörbenen i de nedre extremiteterna rapporterades hos

ungefär 24 % (femur) och 14 % (tibia) av de zoledronsyra-behandlade patienterna jämfört med 12 % och 5 % hos de pamidronat-behandlade patienterna med svår osteogenesis imperfecta, oavsett sjukdomstyp och orsakssamband. Totala incidensen av frakturer var dock jämförbara mellan de zoledronsyra-behandlade patienterna och de pamidronat-behandlade patienterna: 43 % (32/74) jämfört med 41 % (31/76). Att tolka risken för fraktur försvaras av det faktum att frakturer är vanliga hos patienter med svår osteogenesis imperfecta, som en del av sjukdomsprocessen.

Typen av biverkningar som har observerats i denna population liknande de som tidigare setts hos vuxna med avancerade maligniteter, som involverar benvävnaden (se avsnitt 4.8). Biverkningarna är ordnade efter frekvenser och presenteras i tabell 7. Följande klassifikation används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) mindre vanliga ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Tabell 7: Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta<sup>1</sup></b>		
<b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b>		
	Vanliga:	Huvudvärk
<b><i>Hjärtat</i></b>		
	Vanliga:	Takykardi
<b><i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i></b>		
	Vanliga:	Nasofaryngit
<b><i>Magtarmkanalen</i></b>		
	Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående
	Vanliga:	Magsmärta
<b><i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i></b>		
	Vanliga:	Smärta i armar och ben, artralgi, muskuloskeletal smärta
<b><i>Allmänna symtom pch/eller symtom vid administreringsstället</i></b>		
	Mycket vanliga:	Pyrexia, trötthet
	Vanliga:	Akutfasreaktion, smärta
<b><i>Undersökningar</i></b>		
	Mycket vanliga:	Hypokalcemi
	Vanliga:	Hypofosfatemi

<sup>1</sup> Biverkningar med en frekvens  $< 5\%$  värderades medicinskt och det visades att dessa fall stämmer överens med den väletablerade säkerhetsprofilen för zoledronsyra (se avsnitt 4.8)

Hos barn med svår osteogenesis imperfecta, verkar det finnas ett samband med zoledronsyra och mer uttalade risker för akutfasreaktioner, hypokalcemi och oförklarad takykardi vid jämförelse med pamidronat, men skillnaden minskar efter påföljande infusioner.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för originalläkemedlet innehållande zoledronsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för

behandling av tumörinducerad hyperkalcemi och förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Engångs- och flergångsdoser, administrerade som 5- eller 15-minuters infusion av 2, 4, 8 eller 16 mg zoledronsyra, till 64 patienter med benmetastaser, genererade följande farmakokinetiska data, vilka konstaterades vara oberoende av dos.

Efter påbörjande av infusion med zoledronsyra ökar plasmakoncentrationen av zoledronsyra snabbt och uppnår sin topp vid slutet av infusionsperioden. Därefter följer en snabb nedgång till < 10 % av toppvärdet efter 4 timmar och < 1 % av toppvärdet efter 24 timmar. En utdragen period följer med mycket låga koncentrationer, ej överstigande 0,1 % av toppvärdet innan den andra infusionen av zoledronsyra på dag 28.

Intravenöst administrerad zoledronsyra uppvisar en plasmakoncentrations/tidskurva med tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med  $\alpha$ - och  $\beta$ -halveringstider på 0,24 respektive 1,87 timmar, följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar. Det skedde ingen ackumulering av zoledronsyra i plasma efter flergångsdoser av zoledronsyra givet var tjugoåttonde dag. Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns  $39 \pm 16$  % av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Totalt clearance är  $5,04 \pm 2,5$  l/timme, oberoende av dosen och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronatkoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

Den interindividuella variabiliteten för de farmakokinetiska parametrarna är hög hos patienter, vilket också noterats för andra bisfosfonater.

Det finns inga farmakokinetiska data beträffande behandling med zoledronsyra av patienter med hyperkalcemi eller leverinsufficiens. Zoledronsyra hämmar inte humana P450-enzymerna *in vitro* och uppvisar ingen biotransformation. I djurstudier återfanns < 3 % av den administrerade dosen i feces, vilket tyder på att leverfunktionen inte spelar någon betydande roll i zoledronsyras farmakokinetik.

Njurclearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där njurclearance motsvarar  $75 \pm 33$  % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på  $84 \pm 29$  ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. Med populationsanalys visades att för en patient med kreatininclearance på 20 ml/min (gravt nedsatt njurfunktion) eller 50 ml/min (måttlig nedsättning) motsvaras det uppskattade clearancevärdet för zoledronsyra av 37 % respektive 72 % av värdet för en patient med kreatininclearance på 84 ml/min. Endast begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med grav njurinsufficiens (kreatininclearance < 30 ml/min).

I en *in vitro*-studie uppvisade zoledronsyra låg affinitet till de cellulära komponenterna i humant blod, med ett genomsnittligt förhållande blod-/plasmakoncentration av 0,59 inom ett koncentrationsspann av 30 ng/ml till 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindningsgraden är låg, den obundna fraktionen sträcker sig från 60% vid 2 ng/ml till 77% vid 2000 ng/ml zoledronsyra.

### Särskilda populationer

#### Pediatrika patienter

Begränsade farmakokinetikdata hos barn med svår osteogenesis imperfecta indikerar att farmakokinetiken av zoledronsyra hos barn i åldern 3 till 17 år liknar den hos vuxna vid

liknande mg/kg dosnivåer. Ålder, kroppsvikt, kön och kreatininclearance verkar inte påverka den systemiska exponeringen av zoledronsyra.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Akuttoxicitet

Den högsta icke-letala engångsdosen vid intravenös administrering var 10 mg/kg kroppsvikt hos mus och 0,6 mg/kg hos råtta.

#### Subkronisk och kronisk toxicitet

Zoledronsyra tolererades väl när det administrerades subkutant till råttor och intravenöst till hundar i doser på upp till 0,02 mg/kg dagligen i 4 veckor. Administrering av 0,001 mg/kg/dag subkutant till råttor och 0,005 mg/kg intravenöst varannan till var tredje dag till hundar i upp till 52 veckor tolererades också väl.

Det vanligaste fyndet i studier med upprepad dosering var en ökning av primär spongiosa i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande aktivitet.

Säkerhetsmarginalerna för påverkan på njurarna vid upprepad parenteral långtidsbehandling var små, men vid behandling med engångsdos (1,6 mg/kg) och vid upprepad dosering (0,06–0,6 mg/kg/dag), sågs inte någon njurpåverkan. Denna dosering är lika med eller högre än de terapeutiska doser som är avsedda att administreras till patienter. Långtidsbehandling med upprepade doser, omfattande de högsta doserna som är avsedda att ges till människa gav upphov till toxikologiska effekter i andra organ som mag-tarmkanalen, levern, mjälten, lungorna och vid injektionsställena.

#### Reproduktionstoxicitet

Zoledronsyra var teratogent på råtta vid subkutana doser  $\geq 0,2$  mg/kg. På kanin observerades ingen teratogenicitet eller fetotoxicitet, men däremot konstaterades maternell toxicitet. Försvårad förlossning observerades vid den lägsta dosen (0,01 mg/kg kroppsvikt) i djurförsök på råtta.

#### Mutagenicitet och karcinogen potential

Zoledronsyra var inte mutagent i de mutagenicitetstest som utfördes. Karcinogenicitetstest gav inga hållpunkter för någon karcinogen potential.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol  
Natriumcitrat  
Natriumklorid  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte komma i kontakt med någon lösning som innehåller kalcium och det får inte blandas eller ges intravenöst med något annat läkemedel i samma infusions slang.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad infusionspåse: 2 år

Efter första öppnandet: Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omgående. Om användning inte sker omgående, är förvaringstider och förvaringsförhållanden innan administrering användarens ansvar och skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C – 8°C. Den kylda lösningen skall sedan återfå rumstemperatur innan administrering.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 ml infusionspåse i polypropylen med en ”twist-off” infusionsport i polypropylen försedd med ett lock, och med ett överdrag i polyester/polypropylen

#### Förpackningsstorlek

Zoledronic Acid Hospira tillhandahålls som förpackningar innehållande 1 infusionspåse.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Aseptisk teknik måste följas under beredningen av infusionen. Endast för engångsbruk.

Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning skall användas.

Hälso- och sjukvårdspersonal tillråds att inte kassera oanvänd Zoledronic Acid Hospira via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/800/003

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 november 2012  
Datum för den senaste förnyelsen: 24 augusti 2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**



Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje infusionspåse med 100 ml infusionsvätska innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).

Varje ml av infusionsvätska innehåller 0,05 mg zoledronsyra (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av Pagets sjukdom (bensjukdom) hos vuxna.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Patienterna måste vara väl hydrerade före administrering av Zoledronic Acid Hospira. Detta är särskilt viktigt för äldre ( $\geq 65$  år) och för patienter som får behandling med diuretika.

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med administrering av Zoledronic Acid Hospira.

För behandling av Pagets sjukdom: zoledronsyra skall endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av Pagets sjukdom. Rekommenderad dos är en engångsdos 5 mg zoledronsyra som intravenös infusion. Till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att ett tillägg ges av kalcium motsvarande åtminstone 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter administrering av Zoledronic Acid Hospira (se avsnitt 4.4).

Upprepad behandling av Pagets sjukdom: Efter initial behandling av Pagets sjukdom med zoledronsyra observerades en långvarig remissionsperiod hos de patienter som svarade på behandlingen. Upprepad behandling av patienter som fått återfall består av ytterligare en intravenös infusion av 5 mg zoledronsyra efter en period av ett år eller mer från den första behandlingen. Det finns begränsad data från upprepad behandling av Pagets sjukdom (se avsnitt 5.1).

#### Speciella patientgrupper

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance  $< 35$  ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med kreatininclearance  $\geq 35$  ml/min.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

### *Äldre (≥65 år)*

Ingen dosjustering är nödvändig eftersom biotillgänglighet, distribution och eliminering är lika hos äldre och yngre personer.

### *Pediatrik population*

Zoledronic Acid Hospira ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år. Inga data för barn under 5 år finns tillgängliga. Tillgänglig information för barn mellan 5 och 17 år finns i avsnitt 5.1.

### Administreringssätt

Intravenös användning.

Zoledronic Acid Hospira (5 mg i 100 ml färdig infusionslösning) administreras långsamt intravenöst via en infusions slang med ventil med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. För information om infusion av Zoledronic Acid Hospira, se avsnitt 6.6.

Bipacksedeln och påminnelsekortet skall lämnas till patienter som behandlas med Zoledronic Acid Hospira.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon annan bisfosfonat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- patienter med hypokalcemi (se avsnitt 4.4).
- Gravt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance < 35 ml/min (se avsnitt 4.4).
- Gravitet och amning (se avsnitt 4.6).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Njurfunktion

Användning av Zoledronic Acid Hospira är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) på grund av ökad risk för njursvikt i denna grupp.

Nedsatt njurfunktion har observerats efter administrering av zoledronsyra (se avsnitt 4.8), framförallt hos patienter med tidigare känd njurfunktionsnedsättning eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling (se avsnitt 4.5) eller dehydrering som inträffat efter administrering av zoledronsyra. Nedsatt njurfunktion har observerats hos patienter efter en engångsadministrering. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys eller med fatal utgång har inträffat hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion eller med någon av de riskfaktorer som beskrivs ovan.

Följande försiktighetsåtgärder ska beaktas i syfte att minska risken för renala biverkningar:

- Kreatininclearance ska beräknas baserat på faktisk kroppsvikt med användning av Cockcroft-Gaultformeln före varje dos av Zoledronic Acid Hospira.

- Övergående förhöjning av serumkreatinin kan vara högre hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion.
- Regelbunden kontroll av serumkreatinin ska övervägas hos riskpatienter.
- Zoledronsyra ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av andra läkemedel som kan påverka njurfunktionen (se avsnitt 4.5).
- Patienterna, framförallt äldre patienter och de som behandlas med diuretika, måste vara väl hydrerade före administrering av zoledronsyra.
- En engångsdos zoledronsyra ska inte överstiga 5 mg och infusionstiden ska vara minst 15 minuter (se avsnitt 4.2).

### Hypokalcemi

Hypokalcemi måste behandlas genom intag av tillräckliga doser kalcium och vitamin D innan behandling med zoledronsyra påbörjas (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen måste även behandlas effektivt (t.ex. minskad mängd paratyroideahormon, bristfällig absorption av kalcium från tarmen). Läkare bör överväga klinisk kontroll av dessa patienter.

Pagets sjukdom karakteriseras av ökad benomsättning. På grund av att zoledronsyra har snabbt insättande effekt på benomsättningen, kan övergående hypokalcemi, ibland symptomatisk, utvecklas. Denna är ofta svårast under de första 10 dagarna efter infusionen av zoledronsyra (se avsnitt 4.8).

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med administreringen av zoledronsyra. Dessutom, till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att tillskott ges av kalcium motsvarande 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter administreringen av zoledronsyra (se avsnitt 4.2).

Patienterna skall informeras om symptomen på hypokalcemi och kontrolleras på lämpligt sätt under tiden denna risk kvarstår. Kontroll av serumkalcium före infusion av zoledronsyra rekommenderas för patienter med Pagets sjukdom.

Svår skelett- och ledsmärta och/eller muskelsmärta vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med bisfosfonater, inklusive zoledronsyra (se avsnitt 4.8).

### Osteonekros i käken (ONJ):

Efter marknads godkännandet har ONJ rapporterats hos patienter som får zoledronsyra mot benskörhet (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdellesioner i munnen. En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Zoledronic Acid Hospira hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande bör beaktas vid bedömningen av en patients risk att utveckla osteonekros i käken:

- Potensen av det läkemedel som hämmar benresorption (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk för parenteral administration) och den kumulativa dosen.
- Cancer, komorbida tillstånd (t ex anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning.
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling mot huvud och hals.
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandproteser, tidigare tandsjukdomar,

invasiva tandingrepp, t.ex. tandextraktioner.

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller, och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som dental rörlighet, smärta eller svullnad, sår som inte läker eller vätskar under behandling med zoledronsyra. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras med försiktighet och bör undvikas i nära anslutning till zoledronsyra-behandling.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör inrättas i nära samarbete mellan behandlande läkare och en tandläkare eller tandkirurg med expertis inom ONJ. Tillfälligt avbrytande av zoledronsyra-behandling bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

### Osteonekros i yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

### Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonat-behandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symtom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

### Akutfasreaktioner

Akutfasreaktioner eller symtom som uppträtt efter dosering såsom feber, myalgi, influensaliknande symtom, artralgi och huvudvärk har observerats, varav majoriteten inträffade inom 3 dagar efter Zoledronic Acid Hospira-administreringen.

Akutfasreaktioner kan ibland vara allvarliga eller få förlängd duration. Incidensen av symtom som uppträder efter dosering kan reduceras genom intag av paracetamol eller ibuprofen kort efter administrering av Zoledronic Acid Hospira. Det rekommenderas också att skjuta upp behandlingen om patienten är kliniskt instabil på grund av ett akut medicinskt tillstånd och en akutfasreaktion då kan bli problematisk (se avsnitt 4.8).

### Allmänt

Andra läkemedel som innehåller zoledronsyra som aktiv substans finns för behandling av cancersjukdomar. Patienter som behandlas med Zoledronic Acid Hospira bör inte samtidigt behandlas med sådana läkemedel eller någon annan bisfosfonat, eftersom de kombinerade effekterna av dessa läkemedel är okända.

## Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenhet. Patienter som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts. Zoledronsyra metaboliseras inte systemiskt och påverkar inte humana cytochrom P450-enzymerna *in vitro* (se avsnitt 5.2). Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bortträngningsinteraktioner med läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolik.

Zoledronsyra elimineras genom renal utsöndring. Försiktighet skall iaktas då zoledronsyra ges tillsammans med läkemedel som har en betydande inverkan på njurfunktionen (t ex aminoglykosider eller diuretika, vilka kan ge dehydrering) (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan systemisk exponering öka av samtidigt administrerade läkemedel vilka primärt utsöndras via njuren.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor

Zoledronsyra rekommenderas inte för kvinnor i fertil ålder.

#### Graviditet

Zoledronic Acid Hospira är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med zoledronsyra saknas. Djurstudier med zoledronsyra har visat på reproduktionstoxikologiska effekter inklusive missbildningar (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

#### Amning

Zoledronic Acid Hospira är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är okänt om zoledronsyra passerar över i bröstmjölk.

#### Fertilitet

Zoledronsyra studerades i råttor för utvärdering av potentiella effekter på fertiliteten hos moderdjur och F1-generationen. Resultatet blev överdrivna farmakologiska effekter vilka ansågs relaterade till substansens hämning av skeletal kalciummobilisering, vilket resulterar i periparturient hypokalcemi, en klasseffekt av bisfosfonater, dystoki och studien avbröts i förtid. Dessa resultat omintetgjorde bestämning av zoledronsyras definitiva effekt på fertiliteten hos människa.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Biverkningar, såsom yrsel, kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Summering av säkerhetsprofilen

Den totala procenten av patienter, vilka upplevde biverkningar var 44,7 %, 16,7 % och 10,2 % efter den första, andra och tredje infusionen. Incidensen av individuella biverkningar efter den första

infusionen var: pyrexia (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensaliknande sjukdom (6,7 %), artralgi (4,8 %) och huvudvärk (5,1 %). Se ”akutfasreaktioner” nedan.

### Biverkningstabell

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvensområde enligt MeDRA. Frekvensområden definieras enligt följande vedertagna definition: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1**

<b><i>Infektioner och infestationer</i></b>	<i>Mindre vanliga</i>	Influensa, nasofaryngit
<b><i>Blodet och lymfsystemet</i></b>	<i>Mindre vanliga</i>	Anemi
<b><i>Immunsystemet</i></b>	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Överkänslighetsreaktioner inklusive sällsynta fall av bronkospasm, urtikaria och angioödem samt mycket sällsynta fall av anafylaktisk reaktion/chock
<b><i>Metabolism och nutrition</i></b>	<i>Vanliga</i>	Hypokalcemi*
	<i>Mindre vanliga</i>	Minskad aptit
	<i>Sällsynta</i>	Hypofosfatemi
<b><i>Psykiska störningar</i></b>	<i>Mindre vanliga</i>	Sömnlöshet
<b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b>	<i>Vanliga</i>	Huvudvärk, yrsel
	<i>Mindre vanliga</i>	Letargi, parestesi, dåsigheit, darrningar, synkopé, dysgeusi
<b><i>Ögon</i></b>	<i>Vanliga</i>	Okulär hyperemi
	<i>Mindre vanliga</i>	Konjunktivit, ögonsmärta
	<i>Sällsynta</i>	Uveit, episklerit, irit
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Sklerit och paraoftalmi
<b><i>Öron och balansorgan</i></b>	<i>Mindre vanliga</i>	Svindel
<b><i>Hjärtat</i></b>	<i>Vanliga</i>	Förmaksflimmer
	<i>Mindre vanliga</i>	Hjärtklappning
<b><i>Blodkärl</i></b>	<i>Mindre vanliga</i>	Hypertoni, rodnad
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Hypotension (vissa patienter hade underliggande riskfaktorer)

<b>Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum</b>	<i>Mindre vanliga</i>	Hosta, dyspné
<b>Magtarmkanalen</b>	<i>Vanliga</i>	Illamående, kräkningar, diarré
	<i>Mindre vanliga</i>	Dyspepsi, magsmärtor i övre delen av buken, magsmärtor, gastroesofagal refluxsjukdom, förstoppning, muntorrhet, esofagit, tandvärk, gastrit#
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	<i>Mindre vanliga</i>	Utslag, hyperhidros, klåda, erytem
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	<i>Vanliga</i>	Myalgi, artralgi, skelettsmärtor, ryggsmärtor, smärtor i extremiteter
	<i>Mindre vanliga</i>	Nacksmärtor, muskelstelhet, svullna leder, muskelspasmer, muskuloskeletal bröstorgssmärtor, muskel- och skelettsmärtor, stelhet i leder, artrit, muskelsvaghet
	<i>Sällsynta</i>	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer† (bisfosfonat klassbiverkning)
	<i>Mycket sällsynta</i>	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Osteonekros i känen (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
<b>Njurar och urinvägar</b>	<i>Mindre vanliga</i>	Förhöjt s-kreatinin, pollakisuri, proteinuri
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Nedsatt njurfunktion. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys och sällsynta fall med fatal utgång har rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling eller dehydrering efter infusion (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	<i>Mycket vanliga</i>	Pyrexia
	<i>Vanliga</i>	Influensaliknande sjukdom, rysningar, trötthet, asteni, smärtor, svaghet, reaktion vid infusionsstället
	<i>Mindre vanliga</i>	Perifert ödem, törst, akutfasreaktion, bröstsmärtor som inte kommer från hjärtat
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Dehydrering sekundärt till akutfasreaktioner (symptom som uppträtt efter dosering såsom pyrexia, kräkningar och diarré)
<b>Undersökningar</b>	<i>Vanliga</i>	Ökat C-reaktivt protein



	<i>Mindre vanliga</i>	Minskad kalciummängd i blodet
# Observerats hos patienter som samtidigt tagit kortikosteroider * Endast vanlig vid Pagets sjukdom. ** Baserat på rapporter efter marknadsföring. Frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data. † Rapporterat efter marknadsföring		

## Beskrivning av valda biverkningar

### *Förmaksflimmer*

I HORIZON – Pivotal Fracture studien [PFT] (se avsnitt 5.1) var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som behandlades med zoledronsyra respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer som rapporterades som allvarlig biverkan var förhöjd hos patienter som erhöll zoledronsyra (1,3 %) (51 av 3 862) jämfört med patienter som erhöll placebo (0,6 %) (22 av 3 852). Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer är okänd. I osteoporosprövningarna (PFT, HORIZON Recurrent Fracture Trial [RFT]) var den poolade incidensen av förmaksflimmer jämförbar mellan zoledronsyra (2,6 %) och placebo (2,1 %). För förmaksflimmer rapporterades som allvarliga biverkningar var den poolade incidensen 1,3 % för zoledronsyra och 0,8 % för placebo.

### *Klasseffekter*

#### *Nedsatt njurfunktion*

Zoledronsyra har satts i samband nedsatt njurfunktion, vilket visat sig som försämrad njurfunktion (dvs ökad halt av serumkreatinin) och i sällsynta fall akut njursvikt. Försämrad njurfunktion har observerats efter administrering av zoledronsyra, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller ytterligare riskfaktorer (t ex hög ålder, cancerpatienter som får kemoterapi, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling, svår dehydrering), av vilka majoriteten erhöll en dos på 4 mg var 3-4:e vecka, men detta har observerats hos patienter efter en engångsdos.

I en klinisk studie avseende osteoporos, var ändringen i kreatininclearance (årligen kontrollerad innan dostillfället) och incidensen av njursvikt och nedsatt njurfunktion jämförbar för både de zoledronsyra- och placebobehandlade grupperna under tre år. En övergående höjning av serumkreatinin observerades inom 10 dagar hos 1,8 % av de zoledronsyrabehandlade patienterna jämfört med 0,8 % av de placebobehandlade patienterna.

#### *Hypokalcemi*

I en klinisk studie avseende osteoporos, hade ca 0,2 % av patienterna märkbara sänkningar av serumkalciumnivåerna (mindre än 1,87 mmol/l) efter administrering av zoledronsyra. Inga symptomatiska fall av hypokalcemi observerades.

I studier av Pagets sjukdom, observerades symptomatisk hypokalcemi hos ca 1 % av patienterna, vilka alla senare normaliserades.

Grundat på laboratorieundersökning förelåg övergående asymptomatiska kalciumnivåer under det normala referensintervallet (mindre än 2,10 mmol/l) hos 2,3 % av zoledronsyrabehandlade patienter i en stor klinisk studie jämfört med 21 % av de zoledronsyrabehandlade patienterna i studierna vid Pagets sjukdom. Frekvensen av hypokalcemi var betydligt lägre vid de följande infusionerna.

Alla patienter erhöill tillräckligt tillägg av vitamin D och kalcium i den postmenopausala osteoporosstudien, studien angående preventionen av kliniska frakturer efter höftfraktur och studierna avseende Pagets sjukdom (se också avsnitt 4.2). I studien för prevention av kliniska frakturer efter att patienten nyligen fått en höftfraktur, mättes inte vitamin D nivåerna rutinmässigt, men majoriteten av patienterna gavs en laddningsdos av vitamin D före administrering av zoledronsyra (se avsnitt 4.2).

#### *Lokal reaction*

I en stor klinisk studie har lokala reaktioner vid infusionsstället, t ex rodnad, svullnad och /eller smärta, rapporterats (0,7 %) efter administrering av zoledronsyra.

#### *Osteonekros i käken*

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, huvudsakligen hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, inklusive zoledronsyra (se avsnitt 4.4). I en stor klinisk studie med 7 736 patienter, rapporterades osteonekros i käken hos en patient som behandlats med zoledronsyra och en patient som behandlats med placebo. Fall av ONJ har rapporterats för Zoledronic Acid Hospira efter marknadsgodkännandet.

#### *Akutfasreaktioner*

Den totala procentandelen patienter som rapporterade akutfasreaktioner eller symtom som uppträtt efter administrering av zoledronsyra (inklusive allvarliga fall) är följande (frekvenser hämtat från studien vid behandling av osteoporos efter menopaus): feber (18,1%), myalgi (9,4%), influensaliknande symptom (7,8%), artralgi (6,8%) och huvudvärk (6,5%), varav majoriteten inträffade under de första tre dagarna efter administrering av zoledronsyra. Majoriteten av dessa symtom var av mild till måttlig karaktär och försvann inom tre dagar efter att de började. Förekomsten av dessa symtom minskade med efterföljande årliga doser av zoledronsyra. Andelen patienter som upplevde biverkningar var lägre i en mindre studie (19,5%, 10,4%, 10,7% efter den första, andra respektive tredje infusionen), där profylax mot biverkningar användes (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Klinisk erfarenhet av akut överdosering är begränsad. Patienter som har fått större doser än rekommenderat måste kontrolleras noga. Kliniskt betydelsefull hypokalcemi kan eventuellt gå tillbaka genom tillägg av oralt kalcium och/eller en intravenös infusion av kalciumglukonat.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08.

#### Verkningsmekanism

Zoledronsyra tillhör kategorin kväveinnehållande bisfosfonater, och verkar huvudsakligen på benvävnad. Den hämmar den osteoklastmedierade benresorptionen.

## Farmakodynamiska effekter

Den selektiva effekten på skelettet av bisfosfonater härrör från deras höga affinitet till mineraliserad benvävnad.

Det molekylära huvudmålet för zoledronsyra i osteoklasterna är enzymet farnesylpyrofosfatsyntas. Den långa effektdurationen av zoledronsyra kan tillskrivas dess höga bindningsaffinitet till det aktiva stället för farnesylpyrofosfatat (FPP) syntas och dess starka bindningsaffinitet till benmineral.

Zoledronsyra-behandling minskar snabbt benomsättningshastigheten från post-menopausala nivåer med det lägsta värdet för resorptionsmarkörer observerat vid 7 dagar och för bennybildningsmarkörer vid 12 veckor. Därefter stabiliseras benmarkörerna inom det pre-menopausala intervallet. Det sker ingen progressiv minskning av benomsättningsmarkörer med årlig upprepad dosering.

## Klinisk effekt vid behandling av Pagets sjukdom

Zoledronsyra har studerats på manliga och kvinnliga patienter över 30 år med i första hand mild till måttlig Pagets sjukdom (alkalisk fosfatasnivå (median) i serum 2,6–3,0 gånger övre gränsen för det åldersspecifika, normala referensintervallet, vid studiestart) bekräftad med röntgen.

Effekten av en infusion med 5 mg zoledronsyra jämfört med dagliga doser av 30 mg risedronat administrerat i 2 månader visades i två studier på 6 månader. Efter 6 månader visade zoledronsyra 96 % (169/176) terapeutiskt svar respektive 89 % (156/176) normalisering av alkaliska fosfater i serum (SAP) jämfört med 74 % (127/171) och 58 % (99/171) för risedronat (alla  $p < 0,001$ ).

I poolade resultat, observerades för zoledronsyra och risedronat vid 6 månader liknande minskning av svårighetsgrad av smärta och smärtpåverkan i förhållande till utgångsläget.

Patienter som bedömdes ha svarat kliniskt vid slutet av huvudstudien på 6 månader fick ingå i en förlängd uppföljningsperiod. Av 153 patienter behandlade med zoledronsyra och 115 patienter med risedronat som deltog i den förlängda observationsstudien, efter en uppföljningsperiod på 3,8 år (medel) från dostillfället, var andelen patienter som avslutade den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepad behandling (klinisk bedömning) högre hos risedronatbehandlade patienter (48 patienter, eller 41,7 %) jämfört med patienter behandlade med zoledronsyra (11 patienter, eller 7,2 %). Den genomsnittliga tiden från första behandlingsdosen tills att patienten avbröt den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepad behandling av Pagets sjukdom var längre hos zoledronbehandlade patienter (7,7 år) jämfört med patienter behandlade med risedronat (5,1 år).

Sex patienter som uppnådde terapeutiskt svar 6 månader efter behandling med zoledronsyra och som senare drabbades av återfall under den förlängda uppföljningsperioden behandlades med zoledronsyra efter i genomsnitt 6,5 år från första till uppföljande behandling. Fem av de 6 patienterna hade SAP inom det normala intervallet vid månad 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Benhistologisk analys gjordes på 7 patienter med Pagets sjukdom 6 månader efter behandling med 5 mg zoledronsyra. Benbiopsin visade ben av normal kvalitet utan tecken på försämrade benuppyggnad eller mineraliseringsdefekter. Resultatet överensstämde med det som de biokemiska markörerna visade beträffande normalisering av benomsättningen.

## Pediatrisk population

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes hos pediatrika patienter i åldrarna 5 till 17 år som behandlades med glukokortikoider som hade minskad benmineraltäthet (BMD Z-score för ländryggen på 0,5 eller mindre) och en lågenergi/ fragilitetsfraktur. Patientpopulationen som randomiserades i denna studie (ITT-population) inkluderade patienter med flera undertyper av reumatiska tillstånd, inflammatorisk tarmsjukdom eller Duchenne muskeldystrofi.

Studien var planerad att inkludera 92 patienter, dock randomiserades endast 34 patienter att få antingen en intravenös infusion två gånger per år av zoledronsyra 0,05 mg/kg (max 5 mg) eller placebo under ett år. Alla patienter var tvungna att ha bakgrundsbehandling av vitamin D och kalcium.

Zoledronsyrainfusion resulterade i en ökning av minsta kvadratmedelvärdet av BMD Z-score för ländryggen på 0,41 i månad 12 i relation till utgångsvärdet jämfört med placebo (95% CI: 0.02, 0.81; 18 respektive 16 patienter). Ingen effekt på BMD Z-score för ländryggen var tydlig efter 6 månaders behandling. Vid månad 12 observerades en statistiskt signifikant reduktion ( $p < 0,05$ ) i tre benomsättningssmarkörer (P1NP, BSAP, NTX) i zoledronsyragruppen jämfört med placebogruppen. Inga statistiskt signifikanta skillnader i totalt kropps benmineralinnehåll observerades mellan patienter som behandlades med zoledronsyra jämfört med placebo vid 6 eller 12 månader. Det finns inga tydliga bevis för att det finns en koppling mellan BMD-förändringar och frakturprevention hos barn med växande skelett.

Inga nya kotfrakturer observerades i zoledronsyragruppen jämfört med två nya frakturer i placebogruppen.

De vanligast rapporterade biverkningarna efter infusion av zoledronsyra var artralgi (28%), pyrexia (22%), kräkningar (22%), huvudvärk (22%), illamående (17%), myalgi (17%), smärta (17%), diarré (11%) och hypokalcemi (11%).

Fler patienter rapporterade allvarliga biverkningar i zoledronsyragruppen än i placebogruppen (5 [27,8%] patienter jämfört med 1 [6,3%] patient).

I den 12-månader öppna förlängningen av ovannämnda huvudstudie observerades inga nya kliniska frakturer. Emellertid hade två patienter, en i var och en av behandlingsgrupperna i huvudstudien (zoledronsyragrupp: 1/9, 11,1% och placebogrupp: 1/14, 7,1%) nya morfometriska ryggradsfrakturer. Det fanns inga nya fynd gällande säkerhet.

Långsiktiga säkerhetsdata i denna population kan inte fastställas från dessa studier.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för originalläkemedlet innehållande zoledronsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för Pagets sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Engångs- och flergångsdoser, administrerade som 5- eller 15-minuters infusion av 2, 4, 8 eller 16 mg zoledronsyra, till 64 patienter, gav följande farmakokinetiska data, vilka konstaterades vara oberoende av dos.

### Distribution

Efter påbörjad infusion med zoledronsyra ökar plasmakoncentrationen av aktiv substans snabbt och uppnår sitt maximala värde vid slutet av infusionsperioden. Därefter följer en snabb nedgång till  $< 10\%$  av maxvärdet efter 4 timmar och  $< 1\%$  av maxvärdet efter 24 timmar. En långvarig period följer med mycket låga koncentrationer, ej överstigande  $0,1\%$  av maxvärdet.

### Eliminering

Intravenöst administrerad zoledronsyra elimineras i en process bestående av tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med  $\alpha$ - och  $\beta$ -halveringstider på 0,24 ( $t_{1/2\alpha}$ ) respektive 1,87 timmar ( $t_{1/2\beta}$ ), följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar ( $t_{1/2\gamma}$ ). Det förekom ingen ackumulering av den aktiva substansen i plasma efter upprepade doser administrerade var tjuugoåttonde dag. De tidiga dispositionsfaserna ( $\alpha$  och  $\beta$  med längre  $t_{1/2}$ ) representerar sannolikt snabbt upptag i benet och utsöndring via njurarna.

Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns  $39 \pm 16$  % av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Detta upptag i ben är gemensamt för samtliga bisfosfonater och är förmodligen beroende på den strukturella likheten med pyrofosfat. Liksom för andra bisfosfonater är zoledronsyrens retentionstid i ben mycket lång. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Totalclearance är  $5,04 \pm 2,5$  l/timme, oberoende av dos och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Variationen i zoledronsyrens plasmaclearance mellan och inom individer var 36 % respektive 34 %. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronsyrakoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts med zoledronsyra. Eftersom zoledronsyra inte metaboliseras hos människa och har visat sig ha liten eller ingen förmåga som direktverkande och/eller irreversibel metabolism-beroende hämmare av P450-enzym är det inte troligt att zoledronsyra minskar metabolisk clearance av substanser som metaboliseras via cytochrom P450-enzymsystemet. Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bindningen är oberoende av koncentrationen. Bortträngningsinteraktioner av läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolik.

#### Speciella patientgrupper (se avsnitt 4.2)

##### *Nedsatt njurfunktion*

Renalt clearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där renalt clearance motsvarar  $75 \pm 33$  % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på  $84 \pm 29$  ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. En liten ökning av  $AUC_{(0-24hr)}$ , cirka 30–40 %, observerades hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Läkemedlet ackumuleras ej vid upprepade doser oavsett njurfunktion. Härav dras slutsatsen att dosjustering av zoledronsyra hos patienter med lätt ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion ner till ett kreatininclearance på 35 ml/min inte är nödvändig. Användning av zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 35$  ml/min) på grund av ökad risk för njursvikt i denna grupp.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Akuttoxicitet

Den högsta icke-letala engångsdosen vid intravenös administrering var 10 mg/kg kroppsvikt hos mus och 0,6 mg/kg hos råtta. En enstaka dos på 1,0 mg/kg (sex gånger högre än rekommenderad terapeutisk exponering (AUC) hos människa), administrerades under 15 minuter till hund. Denna dos tolererades väl utan några renala effekter.

#### Subkronisk och kronisk toxicitet

Den renala tolererbarheten av zoledronsyra fastställdes i intravenösa infusionsstudier på råtta, som erhöll 0,6 mg/kg som 15-minuters infusioner var tredje dag, sex gånger totalt (en kumulativ dos som motsvarar AUC-nivåer på cirka 6 gånger den humana terapeutiska exponeringen) och till hund, som gavs fem 15-minuters infusioner på 0,25 mg/kg administrerat med två till tre veckors intervall (en kumulativ dos som motsvarar 7 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa), vilka tolererades väl. I de intravenösa bolusstudierna avtog tolererbarheten med studieperiodens längd: 0,2 och 0,02 mg/kg dagligen tolererades väl i 4 veckor av råtta respektive hund men endast 0,01 mg/kg och 0,005 mg/kg av råtta respektive hund då det administrerats i 52 veckor.

Längre tids upprepad administrering vid kumulativ exponering som mer än väl överskred den beräknade, humana, maximala exponeringen gav toxikologiska effekter på andra organ, inklusive magtarmkanal och lever samt vid det intravenösa administrationsstället. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd. Det vanligaste fyndet i studier med upprepad dosering var en ökning av primärt spongiöst ben i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande aktivitet.

### Reproduktionstoxicitet

Teratologistudier har utförts på två djurarter båda med subkutan administrering. Zoledronsyra var teratogent på råttor vid doser  $\geq 0,2$  mg/kg vilket visade sig som missbildningar på yttre och inre organ samt skelettmissbildningar. Dystoci observerades vid den lägsta dosen (0,01 mg/kg kroppsvikt) som studerades på råttor. På kanin observerades ingen teratogenicitet eller embryo/fetotoxicitet, men däremot konstaterades maternell toxicitet vid dosen 0,1 mg/kg beroende på reducerad kalciumnivå i serum.

### Mutagenicitet och karcinogen potential

Zoledronsyra var inte mutagent i de mutagenicitetstest som utfördes. Karcinogenicitetstest gav inga hållpunkter för någon karcinogen potential.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol  
Natriumcitrat  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte komma i kontakt med någon lösning som innehåller kalcium och det får inte blandas eller ges intravenöst med något annat läkemedel i samma infusions slang.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad infusionspåse: 2 år

Efter första öppnandet: 24 timmar vid 2°C – 8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omgående. Om användning inte sker omgående, är förvaringstider och förvaringsförhållanden innan administrering användarens ansvar och skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C – 8°C.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 ml infusionspåse i polypropylen med en ”twist-off” infusionsport i polypropylen försedd med ett lock, och med ett överdrag i polyester/polypropylen.

### Förpackningsstorlek

Zoledronic Acid Hospira tillhandahålls som förpackningar innehållande en infusionspåse.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Endast för engångsbruk.

Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning skall användas.

Om lösningen kylts, bör man låta den anta rumstemperatur före administrering. Aseptisk teknik måste följas under beredningen av infusionen.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/800/004

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 november 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 24 augusti 2017

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**



## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att ett påminnelsekort till patient rörande osteonekros i käken införs.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA SOM ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
zoledronsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra (som monohydrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
4 mg/5 ml  
1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Endast för intravenös användning.  
Spädes före användning  
Endast för engångsbruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Stabil i 24 timmar vid 2 °C – 8 °C efter spädning

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**FLASKETIKETT**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml sterilt koncentrat  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

Spädes innan användning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR 1 INFUSIONSPÅSE SOM ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning  
zoledronsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En infusionspåse innehåller 4 mg zoledronsyra (som monohydrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller även mannitol, natriumcitrat, vatten för injektionsvätskor och natriumklorid.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Infusionsvätska, lösning  
4 mg/100 ml (*i rondell*)  
1 infusionspåse

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning.  
Endast för engångsbruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/800/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ INFUSIONSPÅSE**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml (*i rondel*) infusionsvätska  
zoledronsyra  
Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

*Inkluderad i text i avsnitt 1.*

**6. ÖVRIGT**

Pfizer Europe MA EEIG

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**  
**KARTONG FÖR 1 INFUSIONSPÅSE SOM ENHETSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infusionsvätska, lösning  
zoledronsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En 100 ml infusionspåse innehåller 5 mg zoledronsyra (som monohydrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Infusionsvätska, lösning  
1 infusionspåse

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Endast för intravenös användning.  
Endast för engångsbruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Efter öppnandet: 24 timmar vid 2 °C - 8°C

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/12/800/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ INFUSIONSPÅSE**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml (*i rondel*) infusionsvätska  
zoledronsyra  
Intravenös användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

*Inkluderad i text i avsnitt 1.*

**6. ÖVRIGT**

Pfizer Europe MA EEIG

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning zoledronsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zoledronic Acid Hospira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Zoledronic Acid Hospira
3. Hur du får Zoledronic Acid Hospira
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zoledronic Acid Hospira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Zoledronic Acid Hospira är och vad det används för

Den aktiva substansen i Zoledronic Acid Hospira är zoledronsyra som tillhör en grupp ämnen som kallas bisfosfonater. Zoledronsyra verkar genom att den binds till benvävnad och sänker hastigheten för omsättningen av ben. Den används till:

- **Att förebygga benkomplikationer**, t ex frakturer, hos vuxna patienter med benmetastaser (spridd cancer från primärt cancerställe till benvävnad).
- **Till att minska mängden kalcium** i blodet hos vuxna patienter när denna är för hög på grund av en tumör. Tumörer kan accelerera den normala benomsättningshastigheten på ett sådant sätt att frisättningen av kalcium från benvävnaden ökar. Detta tillstånd kallas tumörinducerad hyperkalcemi (TIH).

#### 2. Vad du behöver veta innan du får Zoledronic Acid Hospira

Följ noga de instruktioner du har fått av din läkare.

Din läkare kommer att ta blodprov innan du börjar behandlingen av Zoledronic Acid Hospira och kommer att regelbundet följa upp hur du svarar på behandlingen.

**Du skall inte få Zoledronic Acid Hospira:**

- om du ammar.
- om du är allergisk mot zoledronsyra, andra bisfosfonater (den grupp substanser som zoledronsyra tillhör), eller mot något av övriga innehållsämnen i Zoledronic Acid Hospira (anges i avsnitt 6)

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du får Zoledronic Acid Hospira:

- om du har eller har haft någon **njursjukdom**.
- om du har eller har haft **smärta, svullnad eller domningar** i käken, en känsla av "tung käke" eller att någon tand lossnat. Din läkare kan rekommendera dig att genomgå en tandundersökning innan du börjar behandlingen med Zoledronic Acid Hospira.

om du är under **tandbehandling** eller skall genomgå tandkirurgi, informera din tandläkare att du behandlas med Zoledronic Acid Hospira och informera din läkare om din tandbehandling.

Medan du behandlas med Zoledronic Acid Hospira bör du upprätthålla god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar, eftersom dessa kan vara tecken på ett tillstånd som kallas osteonekros i käken.

Patienter som får kemoterapi och/eller strålbehandling, som tar steroider, som genomgår tandkirurgi, som inte får regelbunden tandvård, som har tandköttsproblem, som är rökare, eller som tidigare har behandlats med bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar) kan ha en högre risk att utveckla osteonekros i käken.

Minskade kalciumnivåer i blodet (hypokalcemi) som ibland kan leda till muskelkramper, torr hud och brännande känsla har rapporterats hos patienter som behandlats med zoledronsyra. Oregelbunden hjärtrytm (hjärtarytmi), kramper, spasm och ryckningar (tetani) har rapporterats till följd av svår hypokalcemi. I vissa fall kan hypokalcemi vara livshotande. Om något av detta inträffar, tala omedelbart med din läkare. Om du har en befintlig hypokalcemi måste den åtgärdas innan du påbörjar den första dosen med Zoledronic Acid Hospira. Du kommer att ges tillräckligt tillskott av kalcium och vitamin D.

#### **Patienter som är 65 år och äldre**

Zoledronic Acid Hospira kan ges till personer som är 65 år och äldre. Det finns inget som talar för att några extra försiktighetsåtgärder skulle behövas.

#### **Barn och ungdomar**

Zoledronic Acid Hospira är inte rekommenderad för användning hos ungdomar och barn under 18 år.

#### **Andra läkemedel och Zoledronic Acid Hospira**

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att du informerar din läkare om du också tar:

- Aminoglykosider (läkemedel som används för behandling av allvarliga infektioner), calcitonin (en typ av läkemedel som används för att behandla bensjukhet hos kvinnor efter klimakteriet och hyperkalcemi), loopdiuretika (en typ av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller svullnad orsakad av vätskeansamling (ödem)) eller andra läkemedel som sänker kalciumnivåer, eftersom dessa i kombination med bisfosfonater kan ha effekten att kalciumnivån i blodet sänks till en alltför låg nivå.
- Talidomid (ett läkemedel som används för att behandla en viss typ av blodcancer involverande benvävnad) eller något annat läkemedel som kan skada njurarna.
- Något annat läkemedel som också innehåller zoledronsyra som används för att behandla osteoporos eller någon annan icke-cancersjukdom i benvävnad, eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel med Zoledronic Acid Hospira är okända.
- Antiangiogena läkemedel (används för behandling av cancer), eftersom kombination av dessa med Zoledronic Acid Hospira har förknippats en ökad risk för benskada (osteonekros) i käken (ONJ).

#### **Graviditet och amning**

Du bör inte behandlas med Zoledronic Acid Hospira om du är gravid. Informera din läkare om du tror att du är gravid.

Du får inte behandlas med Zoledronic Acid Hospira om du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel under perioden som du är gravid eller ammar.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det har i mycket sällsynta fall förekommit slöhet och sömnhet i samband med användningen av Zoledronic Acid Hospira. Du bör därför vara försiktig när du kör bil, använder maskiner eller utför andra aktiviteter som kräver din fulla koncentration.

### **Zoledronic Acid Hospira innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenhet, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du får Zoledronic Acid Hospira**

- Zoledronic Acid Hospira skall endast ges av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av administrering av bisfosfonater intravenöst, dvs. genom en ven.
- Din läkare kommer att rekommendera att du dricker tillräckligt med vatten innan varje behandling för att det hjälper till att förhindra uttorkning.
- Följ noga alla andra instruktioner från din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **Hur stor dos Zoledronic Acid Hospira ges?**

- Den engångsdos som vanligtvis ges är 4 mg.
- Om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att ge dig en lägre dos, vilken beror på allvarlighetsgraden av dina njurproblem.

### **Hur ofta kommer du att behandlas med Zoledronic Acid Hospira?**

- Om du behandlas för förebyggande av benvävnadskomplikationer på grund av metastaser i benvävnaden, får du en infusion av Zoledronic Acid Hospira var tredje till fjärde vecka.
- Om du behandlas för att minska mängden kalcium i ditt blod, får du normalt bara en infusion av Zoledronic Acid Hospira.

### **Hur ges Zoledronic Acid Hospira?**

- Zoledronic Acid Hospira ges som dropp (infusion) i en ven under åtminstone 15 minuter och skall ges intravenöst som en separat infusion i en särskild infusions slang.

Patienter, som inte har för mycket kalcium i blodet, kommer också att få recept på tillskott av kalcium och vitamin D, vilka skall tas dagligen.

### **Om du fått för stor mängd av Zoledronic Acid Hospira**

Om du har fått doser som är högre än de som rekommenderas måste du noggrant undersökas av din läkare. Detta eftersom du kan få onormala mängder av elektrolyter i blodet (t.ex. onormala mängder av kalcium, fosfor och magnesium) och /eller ändringar i njurfunktionen, inklusive allvarligt nedsatt njurfunktion. Om din nivå av kalcium är för låg, kan du behöva få tillägg av kalcium genom infusion.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De vanligaste av dessa är oftast lindriga och försvinner med stor sannolikhet efter en kort tid.

### **Informera din läkare snarast om du upplever några av följande allvarliga biverkningar:**

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):**

- Svår njurfunktionsnedsättning (fastställs normalt av din läkare med hjälp av vissa specifika blodprover).



- Låga nivåer av kalcium i blodet.

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):**

- Smärta i munnen, tänder och/eller käke, svullnad eller sår som inte läker på insidan av munnen eller käken, varbildning, domningar eller en känsla av tung käke eller tandlossning. Dessa kan vara tecken på benskada i käken (osteonekros). Informera omedelbart din läkare och tandläkare om du upplever sådana symtom medan du behandlas med Zoledronic Acid Hospira eller efter avslutad behandling.
- Oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) har observerats hos patienter som får zoledronsyra för osteoporos efter klimakteriet. Det är för tillfället oklart om zoledronsyra orsakar denna oregelbundna hjärtrytm men du bör rapportera det till din läkare om du upplever sådana symtom efter att du har fått zoledronsyra.
- Allvarlig allergisk reaktion: andnöd, svullnad främst av ansikte och hals.

**Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):**

- Till följd av låga kalciumnivåer: oregelbunden hjärtrytm (hjärtarytmi; till följd av hypokalcemi).
- En njurfunktionssjukdom som kallas Fanconis syndrom (fastställs normalt av din läkare med urinprover).

**Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):**

- Till följd av låga kalciumnivåer: kramper, domningar och ryckningar (till följd av hypokalcemi).
- Tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.
- Osteonekros har i mycket sällsynta fall också observerats i andra ben än käken, särskilt i höft eller lår. Informera omedelbart din läkare om du upplever symtom som nytillkommen eller förvärrad värk, smärta eller stelhet under behandling med Zoledronic Acid Hospira eller efter avslutad behandling.

**Informera din läkare så snabbt som möjligt om du upplever någon av följande biverkningar:**

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 10 användare):**

- Låg nivå av fosfat i blodet.

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):**

- Huvudvärk och ett influensaliknande tillstånd som består av feber, trötthet, svaghet, dåsighet, frysningar och värk i skelett, leder och/eller muskler. I de flesta fall krävs ingen behandling och symptomen försvinner efter en kort tid (några timmar eller dagar).
- Reaktionen från magtarmkanalen, t.ex. illamående och kräkningar och aptitförlust.
- Inflammation i ögats bindhinna.
- Låg nivå av röda blodkroppar (anemi).

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):**

- Överkänslighetsreaktioner.
- Lågt blodtryck.
- Bröstsmärta.
- Hudreaktioner (rodnad och svullnad) vid infusionsstället, utslag, klåda.
- Högt blodtryck, andfåddhet, yrsel, ångest, sömnstörningar, smakförändringar, diarré, förstoppning, magont, muntorrhet.
- Lågt antal vita blodkroppar och blodplättar.
- Låg nivå i blodet av magnesium och kalium. Din läkare kommer att kontrollera detta och vidta nödvändiga åtgärder.
- Viktökning.
- Ökad svettning.
- Sömnighet.

- Suddig syn, rinnande ögon, ögonkänslighet för ljus.
- Plötslig köldkänsla med svimning, slapphet eller kollaps.
- Svårigheter att andas med väsningar eller hosta.
- Nässelutslag.

**Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):**

- Långsam puls.
- Förvirring.
- Ovanliga lårbensbrott särskilt hos patienter som långtidsbehandlas mot benskörhet kan förekomma i sällsynta fall. Kontakta din läkare om du upplever smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske eftersom detta kan vara ett tidigt tecken på ett eventuellt lårbensbrott.
- Interstitiell lungsjukdom (inflammation i vävnaden runt luftblåsorna i lungorna).
- Influensaliknande symtom inklusive artrit och ledsvullnad
- Smärtande röda och/eller svullna ögon

**Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):**

- Svimmingsanfall på grund av lågt blodtryck.
- Allvarlig värk i skelett, leder och/eller muskler, vilket i enstaka fall kan vara invalidiserande.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Zoledronic Acid Hospira ska förvaras**

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vet hur Zoledronic Acid Hospira skall förvaras på korrekt sätt (se avsnitt 6).

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen i Zoledronic Acid Hospira är zoledronsyra. En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är: mannitol, natriumcitrat, vatten för injektionsvätskor.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Zoledronic Acid Hospira tillhandahålls som ett flytande koncentrat (kallat koncentrat till infusionsvätska, lösning) i en flaska. En flaska innehåller 4 mg zoledronsyra.

Varje förpackning innehåller en flaska.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10

1930 Zaventem  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

**HU**  
Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**  
Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

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

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

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

**EE**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

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

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

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

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

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

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

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

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

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### **Hur du bereder och administrerar Zoledronic Acid Hospira**

- För att bereda en infusionslösning med 4 mg zoledronsyra, späd Zoledronic Acid Hospira-koncentratet (5,0 ml) ytterligare med 100 ml kalciumfri eller annan divalent katjonfri infusionsvätska. Om det fordras en lägre dos av Zoledronic Acid Hospira, dra först upp i en spruta den lämpliga volymen enligt nedan och späd sedan denna ytterligare med 100 ml infusionslösning. För att undvika eventuella inkompatibiliteter måste den infusionsvätska som används för spädning vara antingen 0,9 % w/v natriumkloridlösning eller 5 % w/v glukoslösning.

### **Blanda inte Zoledronic Acid Hospira-koncentratet med kalcium eller med lösningar innehållande andra divalenta katjoner, som t.ex. Ringerlaktatlösning.**

Instruktioner för att bereda minskade doser av Zoledronic Acid Hospira:

Dra upp lämplig volym av det flytande koncentratet i en spruta enligt följande:

- 4,4 ml för 3,5 mg dosen
- 4,1 ml för 3,3 mg dosen
- 3,8 ml för 3,0 mg dosen
- Endast för engångsbruk: All oanvänd lösning skall kasseras. Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning skall användas. Aseptisk teknik måste följas under beredningen av infusionen.
- Ur mikrobiologisk synpunkt, bör den utspädda infusionslösningen användas omgående. Om den inte används omgående är förvaringstider och förvaringsvillkoren innan administrering användarens ansvar och skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C – 8 °C. Den kylda lösningen skall sedan återfå rumstemperatur innan administrering.
- Lösningen innehållande zoledronsyra ges i form av en engångs 15-minuters intravenös infusion i en separat infusions slang. Patientens vätskestatus måste kontrolleras innan och efter

administrationen av zoledronsyra för att säkerställa att patienten är tillräckligt hydrerad.

- Studier med ett flertal typer av infusions slangar av polyvinylklorid, polyetylen och polypropylen visade inte på några inkompatibiliteter med zoledronsyra.
- Då det inte finns några data avseende Zoledronic Acid Hospiras kompatibilitet med andra intravenöst administrerade substanser, får Zoledronic Acid Hospira inte blandas med andra läkemedel/substanser och bör alltid ges via en separat venös infart.

### **Förvaring av Zoledronic Acid Hospira**

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd Zoledronic Acid Hospira före utgångsdatum som anges på förpackningen.
- Den öppnade injektionsflaskan kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Utspädd Zoledronic Acid Hospira infusionsvätska, lösning, bör användas omedelbart för att undvika mikrobiologisk kontaminering.

## Bipacksedel: Information till användaren

### Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning zoledronsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zoledronic Acid Hospira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Zoledronic Acid Hospira
3. Hur du får Zoledronic Acid Hospira
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zoledronic Acid Hospira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Zoledronic Acid Hospira är och vad det används för

Den aktiva substansen i Zoledronic Acid Hospira är zoledronsyra som tillhör en grupp ämnen som kallas bisfosfonater. Zoledronsyra verkar genom att den binds till benvävnad och sänker hastigheten för omsättningen av ben. Den används till:

- **Att förebygga benkomplikationer**, t ex frakturer, hos vuxna patienter med benmetastaser (spridd cancer från primärt cancerställe till benvävnad).
- **Till att minska mängden kalcium** i blodet hos vuxna patienter när denna är för hög på grund av en tumör. Tumörer kan accelerera den normala benomsättningshastigheten på ett sådant sätt att frisättningen av kalcium från benvävnaden ökar. Detta tillstånd kallas tumörinducerad hyperkalcemi (TIH).

#### 2. Vad du behöver veta innan du får Zoledronic Acid Hospira

Följ noga de instruktioner du har fått av din läkare.

Din läkare kommer att ta blodprov innan du börjar behandlingen av Zoledronic Acid Hospira och kommer att regelbundet följa upp hur du svarar på behandlingen.

**Du skall inte få Zoledronic Acid Hospira:**

- om du ammar.
- om du är allergisk mot zoledronsyra, andra bisfosfonater (den grupp substanser som zoledronsyra tillhör), eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

#### Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Zoledronic Acid Hospira:

- om du har eller har haft någon njursjukdom.
- om du har eller har haft smärta, svullnad eller domningar i käken, en känsla av "tung käke" eller att någon tand lossnat. Din läkare kan rekommendera dig att genomgå en tandundersökning innan du påbörjar behandlingen med Zoledronic Acid Hospira.
- om du är under tandbehandling eller skall genomgå tandkirurgi, informera din tandläkare att du behandlas med Zoledronic Acid Hospira och informera din läkare om din tandbehandling.

Medan du behandlas med Zoledronic Acid Hospira bör du upprätthålla god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar, eftersom dessa kan vara tecken på ett tillstånd som kallas osteonekros i käken.

Patienter som får kemoterapi och/eller strålbehandling, som tar steroider, som genomgår tandkirurgi, som inte får regelbunden tandvård, som har tandköttsproblem, som är rökare, eller som tidigare har behandlats med bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar) kan ha en högre risk att utveckla osteonekros i käken.

Minskade kalciumnivåer i blodet (hypokalcemi) som ibland kan leda till muskelkramper, torr hud och brännande känsla har rapporterats hos patienter som behandlats med zoledronsyra. Regelbunden hjärtrytm (hjärterytm), kramper, spasm och ryckningar (tetani) har rapporterats till följd av svår hypokalcemi. I vissa fall kan hypokalcemi vara livshotande. Om något av detta inträffar, tala omedelbart med din läkare. Om du har en befintlig hypokalcemi måste den åtgärdas innan du påbörjar den första dosen med Zoledronic Acid Hospira. Du kommer att ges tillräckligt tillskott av kalcium och vitamin D.

### **Patienter som är 65 år och äldre**

Zoledronic Acid Hospira kan ges till personer som är 65 år och äldre. Det finns inget som talar för att några extra försiktighetsåtgärder skulle behövas.

### **Barn och ungdomar**

Zoledronic Acid Hospira är inte rekommenderad för användning hos ungdomar och barn under 18 år.

### **Andra läkemedel och Zoledronic Acid Hospira**

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Det är särskilt viktigt att du informerar din läkare om du också tar:

- Aminoglykosider (läkemedel som används för behandling av allvarliga infektioner), calcitonin (en typ av läkemedel som används för att behandla bensjukdom hos kvinnor efter klimakteriet och hyperkalcemi), loopdiuretika (en typ av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller svullnad orsakad av vätskeansamling (ödem)) eller andra läkemedel som sänker kalciumnivåer, eftersom dessa i kombination med bisfosfonater kan ha effekten att kalciumnivån i blodet sänks till en alltför låg nivå.
- Talidomid (ett läkemedel som används för att behandla en viss typ av blodcancer involverande benvävnad) eller något annat läkemedel som kan skada njurarna.
- Något annat läkemedel som också innehåller zoledronsyra som används för att behandla osteoporos eller någon annan icke-cancersjukdom i benvävnad, eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel med Zoledronic Acid Hospira är okända.
- Antiangiogena läkemedel (används för behandling av cancer), eftersom kombination av dessa med Zoledronic Acid Hospira har förknippats med en ökad risk för benskada (osteonekros) i käken (ONJ).

### **Graviditet och amning**

Du bör inte behandlas med Zoledronic Acid Hospira om du är gravid. Informera din läkare om du tror att du är gravid.

Du får inte behandlas med Zoledronic Acid Hospira om du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel under perioden som du är gravid eller ammar.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det har i mycket sällsynta fall förekommit slöhet och sömnhet i samband med användningen av Zoledronic Acid Hospira. Du bör därför vara försiktig när du kör bil, använder maskiner eller utför andra aktiviteter som kräver din fulla koncentration.

### **Zoledronic Acid Hospira innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 360 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dosenhet. Detta motsvarar 18 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

### **3. Hur du får Zoledronic Acid Hospira**

- Zoledronic Acid Hospira skall endast ges av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av administrering av bisfosfonater intravenöst, dvs. genom en ven.
- Din läkare kommer att rekommendera att du dricker tillräckligt med vatten innan varje behandling för att det hjälper till att förhindra uttorkning.
- Följ noga alla andra instruktioner från din läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska.

### **Hur stor dos Zoledronic Acid Hospira ges?**

- Den engångsdos som vanligtvis ges är 4 mg.
- Om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att ge dig en lägre dos, vilken beror på allvarlighetsgraden av dina njurproblem.

### **Hur ofta kommer du att behandlas med Zoledronic Acid Hospira?**

- Om du behandlas för förebyggande av benvävnadskomplikationer på grund av metastaser i benvävnaden, får du en infusion av Zoledronic Acid Hospira var tredje till fjärde vecka.
- Om du behandlas för att minska mängden kalcium i ditt blod, får du normalt bara en infusion av Zoledronic Acid Hospira.

### **Hur ges Zoledronic Acid Hospira?**

- Zoledronic Acid Hospira ges som dropp (infusion) i en ven under åtminstone 15 minuter och skall ges intravenöst som en separat infusion i en särskild infusions slang.

Patienter, som inte har för mycket kalcium i blodet, kommer också att få recept på tillskott av kalcium och vitamin D, vilka skall tas dagligen.

### **Om du fått för stor mängd av Zoledronic Acid Hospira**

Om du har fått doser som är högre än de som rekommenderas måste du noggrant undersökas av din läkare. Detta eftersom du kan få onormala mängder av elektrolyter i blodet (t.ex. onormala mängder av kalcium, fosfor och magnesium) och /eller ändringar i njurfunktionen, inklusive allvarligt nedsatt njurfunktion. Om din nivå av kalcium är för låg, kan du behöva få tillägg av kalcium genom infusion.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De vanligaste av dessa är oftast lindriga och försvinner med stor sannolikhet efter en kort tid.

**Informera din läkare snarast om du upplever några av följande allvarliga biverkningar:**

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):**

- Svår njurfunktionsnedsättning (fastställs normalt av din läkare med hjälp av vissa specifika blodprover).
- Låga nivåer av kalcium i blodet.

#### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):**



- Smärta i munnen, tänder och/eller käke, svullnad eller sår som inte läker på insidan av munnen eller käken, varbildning, domningar eller en känsla av tung käke eller tandlossning. Dessa kan vara tecken på benskada i käken (osteonekros). Informera omedelbart din läkare och tandläkare om du upplever sådana symtom medan du behandlas med Zoledronic Acid Hospira eller efter avslutad behandling.
- Oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) har observerats hos patienter som får zoledronsyra för osteoporos efter klimakteriet. Det är för tillfället oklart om zoledronsyra orsakar denna oregelbundna hjärtrytm men du bör rapportera det till din läkare om du upplever sådana symtom efter att du har fått zoledronsyra.
- Allvarlig allergisk reaktion: andnöd, svullnad främst av ansikte och hals.

**Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):**

- Till följd av låga kalciumnivåer: oregelbunden hjärtrytm (hjärtarytmi; till följd av hypokalcemi).
- En njurfunktionssjukdom som kallas Fanconis syndrom (fastställs normalt av din läkare med urinprover).

**Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):**

- Till följd av låga kalciumnivåer: kramper, domningar och ryckningar (till följd av hypokalcemi).
- Tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.
- Osteonekros har i mycket sällsynta fall också observerats i andra ben än käken, särskilt i höft eller lår. Informera omedelbart din läkare om du upplever symtom som nytillkommen eller förvärrad värk, smärta eller stelhet under behandling med Zoledronic Acid Hospira eller efter avslutad behandling.

**Informera din läkare så snabbt som möjligt om du upplever någon av följande biverkningar:**

**Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):**

- Låg nivå av fosfat i blodet.

**Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):**

- Huvudvärk och ett influensaliknande tillstånd som består av feber, trötthet, svaghet, dåsighet, frysningar och värk i skelett, leder och/eller muskler. I de flesta fall krävs ingen behandling och symptomen försvinner efter en kort tid (några timmar eller dagar).
- Reaktionen från magtarmkanalen, t.ex. illamående och kräkningar och aptitförlust.
- Inflammation i ögats bindhinna.
- Låg nivå av röda blodkroppar (anemi).

**Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):**

- Överkänslighetsreaktioner.
- Lågt blodtryck.
- Bröstsmärta.
- Hudreaktioner (rodnad och svullnad) vid infusionsstället, utslag, klåda.
- Högt blodtryck, andfåddhet, yrsel, ångest, sömnstörningar, smakförändringar, darrningar, stickningar eller domningar i händer och fötter, diarré, förstoppning, magont, muntorrhet.
- Lågt antal vita blodkroppar och blodplättar.
- Låg nivå i blodet av magnesium och kalium. Din läkare kommer att kontrollera detta och vidta nödvändiga åtgärder.
- Viktökning.
- Ökad svettning.
- Sömnighet.
- Suddig syn, rinnande ögon, ögonkänslighet för ljus.
- Plötslig köldkänsla med svimning, slapphet eller kollaps.
- Svårigheter att andas med väsningar eller hosta.

- Nässelutslag.

**Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):**

- Långsam puls.
- Förvirring.
- Ovanliga lårbensbrott särskilt hos patienter som långtidsbehandlas mot benskörhet kan förekomma i sällsynta fall. Kontakta din läkare om du upplever smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller lumske eftersom detta kan vara ett tidigt tecken på ett eventuellt lårbensbrott.
- Interstitiell lungsjukdom (inflammation i vävnaden runt luftblåsorna i lungorna)
- Influensaliknande symtom inklusive artrit och ledsvullnad.
- Smärtande röda och/eller svullna ögon.

**Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):**

- Svimmingsanfall på grund av lågt blodtryck.
- Allvarlig värk i skelett, leder och/eller muskler, vilket i enstaka fall kan vara invalidiserande.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Zoledronic Acid Hospira ska förvaras

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vet hur Zoledronic Acid Hospira skall förvaras på korrekt sätt (se avsnitt 6).

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning är zoledronsyra. Varje påse med 100 ml innehåller 4 mg zoledronsyra (som monohydrat).
- En ml lösning innehåller 0,04 mg zoledronsyra (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är: mannitol, natriumcitrat, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2, Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning innehåller natrium)

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zoledronic Acid Hospira klar och färglös lösning. Den tillhandahålls i plastpåsar på 100 ml som en användarfärdig lösning till infusion. Varje förpackning innehåller en påse som innehåller 4 mg zoledronsyra.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10

1930 Zaventem  
Belgium

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

**HU**  
Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**  
Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

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

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

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

**EE**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

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

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

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

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

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

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

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

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

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

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

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

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

### **Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### **Hur du bereder och administrerar Zoledronic Acid Hospira**

- Zoledronic Acid Hospira 4mg/100 ml lösning för infusion innehåller 4 mg zoledronsyra i 100 ml infusionslösning för omedelbar användning hos patienter med normal njurfunktion.
- Endast för engångsbruk: All oanvänd lösning skall kasseras. Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning skall användas. Aseptisk teknik måste följas under beredningen av infusionen.
- Ur mikrobiologisk synpunkt bör infusionslösningen användas omgående efter första öppnandet. Om användning inte sker omgående, är förvaringstider och förvaringsvillkoren innan administrering användarens ansvar och skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C - 8°C. Den kyllda lösningen skall sedan återfå rumstemperatur innan administrering.
- Lösningen innehållande zoledronsyra får inte spädas ytterligare eller blandas med andra infusionslösningar. Den ges i form av en engångs 15-minuters intravenös infusion i en separat infusions slang. Patientens vätskestatus måste kontrolleras innan och efter administrationen av zoledronsyra för att säkerställa att patienten är tillräckligt hydrerad.
- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml lösning för infusion kan användas omgående utan ytterligare beredning hos patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen, bör reducerade doser beredas enligt instruktionerna nedan.

För att bereda reducerade doser till patienter med  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min vid start, se tabell 1 nedan. Avlägsna angiven volym av Zoledronic Acid Hospira lösning från påsen före administrering.

**Tabell 1: Beredning av reducerade doser av Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml lösning för infusion**

<b>Kreatininclearance vid start (ml/min)</b>	<b>Avlägsna följande mängd av Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml lösning för infusion (ml)</b>	<b>Justerad dos (mg zoledronsyra) *</b>
50-60	12.0	3.5
40-49	18.0	3.3
30-39	25.0	3.0

\* Doserna har beräknats förutsatt att målet för AUC är 0,66 (mg•hr/l) (CL<sub>cr</sub> = 75 ml/min). De reducerade doserna för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas uppnå samma AUC som observerats hos patienter med ett kreatininclearance på 75 ml/min.

- Studier med ett flertal typer av infusions slangar av polyvinylnklorid, polyetylen och polypropylen visade inte på några inkompatibiliteter med zoledronsyra.
- Då det inte finns några data avseende Zoledronic Acid Hospiras kompatibilitet med andra intravenöst administrerade substanser, får Zoledronic Acid Hospira inte blandas med andra läkemedel/substanser och bör alltid ges via en separat venös infart.

#### **Förvaring av Zoledronic Acid Hospira**

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd Zoledronic Acid Hospira före utgångsdatum som anges på förpackningen.
- Infusionspåsen kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Efter öppnandet av påsen bör lösningen användas omedelbart för att undvika mikrobiologisk kontaminering

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infusionsvätska, lösning** zoledronsyra

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar få detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Zoledronic Acid Hospira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Zoledronic Acid Hospira
3. Hur du får Zoledronic Acid Hospira
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zoledronic Acid Hospira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Zoledronic Acid Hospira är och vad det används för**

Zoledronic Acid Hospira innehåller den aktiva substansen zoledronsyra. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas bisfosfonater och används för att behandla Pagets sjukdom hos vuxna.

Normalt ersätts gammal benvävnad med ny. Denna process kallas remodellering. Vid Pagets sjukdom är denna remodellering för snabb och ny benvävnad bildas på ett oordnat sätt, vilket gör den svagare än normalt. Om sjukdomen inte behandlas kan benen deformeras och ge smärtor och eventuellt brytas. Zoledronic Acid Hospira verkar genom att återställa remodelleringsprocessen i benet till den normala, säkerställer bildandet av normal benvävnad och på det sättet återuppbyggs styrkan i benvävnaden.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Zoledronic Acid Hospira**

Följ noga alla instruktioner du har fått av din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Zoledronic Acid Hospira.

**Du skall inte få Zoledronic Acid Hospira**

- om du är allergisk mot zoledronsyra, andra bisfosfonater eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har hypokalcemi (kalciumhalten i blodet är för låg).
- om du har en allvarlig njursjukdom.
- om du är gravid.
- om du ammar.

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med din läkare innan du får Zoledronic Acid Hospira:

- om du behandlas med något läkemedel innehållande zoledronsyra, vilket också är den aktiva substansen i Zoledronic Acid Hospira (zoledronsyra används hos vuxna patienter med vissa cancertyper för att förebygga benkomplikationer eller för att minska mängden kalcium).
- om du har eller har haft någon njursjukdom.
- om du inte kan ta dagligt kalciumtillägg.
- om du har opererat bort någon eller alla paratyroideakörtlar i halsen.
- om du har tagit bort delar av din tunntarm.

Efter marknadsgodkännandet har en bieffekt som kallas osteonekros i käken (ONJ) (benskador i käken) rapporterats hos patienter som behandlats med zoledronsyra mot benskörhet. ONJ kan också uppstå efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förhindra ONJ att utvecklas då det ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att utveckla osteonekros i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder du bör vidta.

Innan du tar emot Zoledronic Acid Hospira-behandling, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om

- du har några problem med din mun eller tänder såsom dålig tandhälsa, tandköttsproblem, eller en planerad tandutdragning;
- du inte får regelbunden tandvård eller har inte haft någon tandundersökning på lång tid;
- du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem);
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar);
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason);
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan du börjar behandlingen med Zoledronic Acid Hospira.

Medan du behandlas med Zoledronic Acid Hospira bör du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller. Om du bär tandproteser bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller skall genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandvård och berätta för din tandläkare att du behandlas med Zoledronic Acid Hospira. Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar, eftersom dessa kan vara tecken på osteonekros i käken.

### **Övervakning av njurfunktionen**

Din läkare bör ta ett blodprov för att kolla din njurfunktion (kreatininnivåer) innan varje dos av Zoledronic Acid Hospira. Det är viktigt att du dricker minst 2 glas vätska (såsom vatten), några få timmar innan du får Zoledronic Acid Hospira, som anvisats av sjukvårdspersonal.

### **Barn och ungdomar**

Zoledronic Acid Hospira rekommenderas inte till någon person under 18 år.

### **Andra läkemedel och Zoledronic Acid Hospira**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är viktigt att din läkare får veta alla läkemedel som du tar, speciellt ifall du tar något läkemedel som kan vara skadligt för njurarna (t.ex. aminoglykosider) eller diuretika ("vätskedrivande") vilka kan orsaka uttorkning.

### **Graviditet och amning**

Zoledronic Acid Hospira skall inte ges till dig om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du känner dig yr när du behandlas med Zoledronic Acid Hospira, kör inte bil eller använd inte maskiner till dess att du känner dig bättre.

## **Zoledronic Acid Hospira innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenhet, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du får Zoledronic Acid Hospira**

Följ noga alla instruktioner du får av din läkare eller sjuksköterska. Rådfråga läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

För behandling av Pagets sjukdom: Zoledronic Acid Hospira skall endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av Pagets sjukdom.

Den vanliga dosen är 5 mg, som ges som en första infusion i en ven av din läkare eller sköterska. Infusionen tar minst 15 minuter. Zoledronic Acid Hospira kan verka under längre period än ett år och din läkare kommer informera dig om du behöver behandlas igen.

Din läkare kan komma att rekommendera att du tar tillskott av kalcium och vitamin D (t.ex. tabletter) under åtminstone de första tio dagarna efter det du fått Zoledronic Acid Hospira. Det är viktigt att du följer detta råd noggrant så att nivån av kalcium i blodet inte blir för låg under perioden efter infusionen. Din läkare kommer att informera dig om symptomen som hör samman med hypokalcemi.

## **Zoledronic Acid Hospira med mat och dryck**

Se till att du dricker tillräckligt mycket med vätska (åtminstone ett eller två glas) innan och efter behandling med Zoledronic Acid Hospira enligt din läkares instruktion. Detta hjälper till att förhindra uttorkning. Du kan äta normalt på den dag du behandlas med Zoledronic Acid Hospira. Detta är speciellt viktigt hos patienter som tar diuretika (”vätskedrivande”) och hos äldre patienter (65 år eller äldre).

## **Om du har missat en dos av Zoledronic Acid Hospira**

Kontakta din läkare eller sjukhuset så snart som möjligt för att boka en ny tid.

## **Om du slutar att använda Zoledronic Acid Hospira**

Om du överväger att avbryta behandlingen med Zoledronic Acid Hospira, gå till ditt nästa avtalade besök och diskutera detta med din läkare. Din läkare ger dig råd och beslutar hur länge du bör behandlas med Zoledronic Acid Hospira.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.



Biverkningar i samband med den första infusionen är mycket vanliga (uppträder hos 30 % av patienterna), men är mindre vanliga vid följande infusioner. Flertalet av biverkningarna, såsom feber och frossa, muskel- och ledsmärta samt huvudvärk uppträder inom de tre första dagarna efter en dos av Zoledronic Acid Hospira. Symptomen är vanligen milda till måttliga och försvinner inom tre dagar. Din läkare kan rekommendera ett lätt smärtstillande medel som ibuprofen eller paracetamol för att minska biverkningarna. Sannolikheten för att uppleva dessa biverkningar minskar vid fortsatt behandling med Zoledronic Acid Hospira.

### **Vissa biverkningar kan vara allvarliga**

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

Oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer) har noterats hos patienter som behandlats med zoledronsyra för postmenopausal osteoporos. Det är för närvarande oklart om zoledronsyra orsakar den oregelbundna hjärtrytmen, men du bör rapportera till din läkare om du upplever sådana symptom efter att du behandlats med Zoledronic Acid Hospira.

#### **Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

Svullnad, rodnad, smärta och klåda i ögonen eller ljuskänslighet.

#### **Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)**

Tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.

#### **Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)**

Smärta i mun och/eller käke, svullnad eller sår som inte läker i munnen eller käken, varbildning, domning eller en känsla av tyngd i käken, eller tandlossning; detta kan vara tecken på benskada i käken (osteonekros). Berätta för din läkare och tandläkare omedelbart om du skulle uppleva sådana symptom då du behandlas med Zoledronic Acid Hospira eller efter avslutad behandling.

Njurstörning (t.ex. minskad urinproduktion) kan uppstå. Din läkare bör ta ett blodprov för att kolla din njurfunktion innan varje dos av Zoledronic Acid Hospira. Det är viktigt att du dricker minst 2 glas vätska (såsom vatten), några få timmar innan du får Zoledronic Acid Hospira, som anvisats av sjukvårdspersonal.

Om du upplever några av ovan nämnda biverkningar bör du kontakta din läkare omedelbart.

### **Zoledronic Acid Hospira kan orsaka andra biverkningar**

#### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):**

Feber

#### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):**

Huvudvärk, yrsel, illamående, kräkningar, diarré, muskelsmärta, smärta i skelett och/eller leder, smärta i rygg, armar eller ben, influensaliknande symptom (t.ex. trötthet, frossa, led – och muskelsmärta), frossa, känsla av trötthet och ointresse, svaghet, smärta, sjukdomskänsla, Svullnad och/eller smärta vid infusionsstället kan uppstå.

Hos patienter med Pagets sjukdom så har symptom på grund av lågt värde av kalcium i blodet, såsom muskelspasmer eller domningar eller en stickande känsla särskilt kring munnen rapporterats.

#### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):**

Influensa, övre luftvägsinfektioner, minskat antal röda blodkroppar, aptitförlust, sömnlöshet, sömnhet vilket kan innefatta minskad vakenhet och uppmärksamhet, nålsticks känsla eller domning, extrem trötthet, diarré, tillfällig medvetandeförlust, ögoninfektion eller irritation eller inflammation med smärta och rodnad, svindel, ökning av blodtrycket, rodnad, hosta, andfåddhet, matsmältningsbesvär, magsmärta, förstoppning, muntorrhet, halsbränna, hudutslag, svettningar, klåda, röd hud, smärta i nacke, stelhet i muskler, skelett och/eller leder, ledsvullnad, muskelspasmer, axelsmärta, smärta i bröstmuskulatur och bröstorg, ledinflammation, muskelsvaghet, onormala laboratorieresultat vad gäller njurfunktionen, frekvent urintömning, svullnad i händer, anklar och fötter, törst, tandvärk, smakstörningar.

### **Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**

Ovanliga lårbensbrott särskilt hos patienter som långtidsbehandlas mot bensjukhet kan förekomma i sällsynta fall. Låga fosfatnivåer i blodet.

Kontakta din läkare om du upplever smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller lumske eftersom detta kan vara ett tidigt tecken på ett eventuellt lårbensbrott.

### **Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare)**

Allvarliga allergiska reaktioner inklusive yrsel och andningssvårigheter, svullnad framförallt i ansikte och hals, sänkt blodtryck, uttorkning sekundärt till akutfasreaktioner (symtom såsom feber, kräkningar och diarré vilka uppträtt efter dosering).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Zoledronic Acid Hospira ska förvaras**

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vet hur Zoledronic Acid Hospira skall förvaras på korrekt sätt.

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och påsen efter EXP.
- Den öppnade infusionspåsen kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Efter öppnandet av påsen bör lösningen användas omedelbart för att undvika mikrobiologisk kontaminering. Om den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstiden och förvaringsvillkoren fram till användning och normalt bör denna tid inte överskrida 24 timmar vid 2 °C – 8 °C. Låt den kylda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är zoledronsyra. Varje påse med 100 ml innehåller 5 mg vattenfri zoledronsyra (som monohydrat).
- En ml lösning innehåller 0,05 mg vattenfri zoledronsyra (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Zoledronic Acid Hospira är en klar och färglös lösning. Den tillhandahålls i 100 ml infusionspåse i plast som en färdigberedd infusionslösning. Varje förpackning innehåller en påse.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

#### **Tillverkare**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **BE/LU**

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

#### **LT**

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

#### **BG**

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

#### **CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-1111

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **MT**

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

#### **DE**

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

#### **NL**

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

#### **EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **EL**

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

#### **AT**

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

#### **ES**

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

#### **PL**

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

#### **FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

#### **PT**

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

**HR**

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

**IE**

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

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

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

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

**Beredning och administrering av Zoledronic Acid Hospira**

- Zoledronic Acid Hospira är färdigberedd.

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning skall kasseras. Endast klar lösning utan partiklar och missfärgning skall användas. Zoledronic Acid Hospira får inte blandas eller ges intravenöst med något annat läkemedel och skall administreras via en separat infusionskanal med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. Zoledronic Acid Hospira får inte komma i kontakt med lösningar som innehåller kalcium. Om lösningen kylts, bör man låta den anta rumstemperatur före administrering. Förberedelse av infusionen skall ske under aseptiska förhållanden. Infusionen skall genomföras enligt gängse medicinsk praxis.

**Förvaring av Zoledronic Acid Hospira**

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och påsen.
- Den öppnade infusionspåsen kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Efter öppnandet av påsen bör lösningen användas omedelbart för att undvika mikrobiologisk kontaminering. Om den inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstiden och

förvaringsvillkoren fram till användning och normalt bör denna tid inte överskrida 24 timmar vid 2 °C – 8 °C. Låt den kylda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.