

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic acid Mylan 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).

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klart och färglöst koncentrat till infusionsvätska, 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 administreringssätt

Zoledronic acid Mylan får endast förskrivas och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av intravenös administrering av bisfosfonater. Bipacksedeln och påminnelsekortet skall lämnas till patienter som behandlas med Zoledronic acid Mylan.

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 $>400 \mu\text{mol/l}$ eller $>4,5 \text{ mg/dl}$ exkluderats. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med tumörinducerad hypercalcemi (TIH) med serumkreatinin $<400 \mu\text{mol/l}$ eller $<4,5 \text{ mg/dl}$ (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 skelettläsioner 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 $<30 \text{ ml/min}$. I kliniska prövningar med zoledronsyra har patienter med serumkreatinin $>265 \mu\text{mol/l}$ eller $>3,0 \text{ mg/dl}$ 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 $30\text{--}60 \text{ ml/min}$, rekommenderas följande zoledronsyra dos (se också avsnitt 4.4):

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Zoledronsyra rekommenderad dos*
>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 $0,66 \text{ (mg}\cdot\text{hr/l)}$ (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 innan varje dos av zoledronsyra administreras 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 ($<1,4 \text{ mg/dl}$ eller $<124 \mu\text{mol/l}$), en ökning med $0,5 \text{ mg/dl}$ eller $44 \mu\text{mol/l}$;
- För patienter med abnormt värde vid start ($>1,4 \text{ mg/dl}$ eller $>124 \mu\text{mol/l}$), en ökning med $1,0 \text{ mg/dl}$ eller $88 \mu\text{mol/l}$.

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.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Intravenös användning.

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning som är beredd och ytterligare utspädd i 100 ml (se avsnitt 6.6), skall ges som engångsdos under åtminstone 15 minuter.

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

Instruktioner för beredning av minskade doser av Zoledronic acid Mylan

Dra upp i en spruta lämplig volym av 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 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. Dosen bör administreras som engångsdos under åtminstone 15 minuter i form av en intravenös infusion.

Färdigberedd lösning av Zoledronic acid Mylan får inte blandas med kalcium eller andra infusionslösningar innehållande divalenta katjoner såsom Ringers lösning utan skall administreras som en engångs intravenös infusion i en separat infusions slang.

Patienter måste hållas väl hydrerade före och efter administrering av zoledronsyra.

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 behöva insättas. Patienter med obehandlad hyperkalcemi har i allmänhet viss grad av nedsatt njurfunktion, därför bör noggrann kontroll av njurfunktionen övervägas.

Zoledronic acid Mylan innehåller samma aktiva substans som andra produkter med zoledronsyra som är godkända för behandling av osteoporos indikationer och Pagets sjukdom som drabbar skelettet. Patienter som behandlas med Zoledronic acid Mylan bör inte behandlas samtidigt med dessaläkemedel, eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel är okända.

Njurinsufficiens

Patienter med diagnosen TIH och tecken på försämring av njurfunktionen bör noggrant utredas med hänsyn tagen 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 angående minskad 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. Försämrade 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

administration 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 njurnedsättning, rekommenderas lägre doser av zoledronsyra. Hos patienter som visar prov på försämrad njurfunktion under behandlingen, skall uppehåll göras i zoledronsyra behandlingen. Behandlingen med zoledronsyra skall endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet. Zoledronsyra behandlingen 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 ≥ 400 mikromol/l eller $\geq 4,5$ mg/dl för patienter med TIH respektive ≥ 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 tumörtyp (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 mjukdelslesioner 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 bör beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla ONJ:

- Potensen av bisfosfonaten (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (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.
- Tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp (t.ex. tandextraktioner) och dåligt anpassad tandprotes.

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 Mylan. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras endast efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till zoledronsyraadministrering. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi medföra att tillståndet förvärras. 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

zoledronsyrabehandlingen 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 zoledronsyra.

Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som har behandlats med zoledronsyra har det under försäljningsperioden rapporterats om svåra skelett-och ledsmärtor 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 erhöill 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 zoledronsyra 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 zoledronsyra inleds. Patienter skall erhålla adekvant tillägg av kalcium och vitamin D.

Zoledronic acid Mylan innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 ingaregelrätta 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 iakttas när zoledronsyra används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel. Möjligheten att hypomagnesemi kan 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 iakttas när zoledronsyra 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 iakttas när Zoledronic acid Mylan används i samband med bilkörning och användning av maskiner.

4.8. Biverkningar

Summering 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, med följande system: 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).

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

Njurar- och urinvägar	
Vanliga:	Njursvikt
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, hematuri, proteinuri
Sällsynta:	Förvärvat Fanconis syndrom
Ingen känd frekvens:	Tubulointerstitiell nefrit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
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
Undersökningar	
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 registreringsstudierna på förebyggande av 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 hänför sig till cancerpatienter som har genomgått tandextraktioner eller andra tandkirurgiska ingrepp.

Förmaksflimmer

I en 3 år, randomiserad, dubbel-blind, kontrollerad studie som utvärderade effekten och säkerheten av zoledronsyra 5 mg 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 zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer rapporterats som allvarlig biverkan var 1,3 % (51 av 3 862) och 0,6 % (22 av 3 852) hos patienter som fick zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Obalansen som observerades i denna studie har inte observerats i andra studier med zoledronsyra, inklusive de med zoledronsyra 4 mg 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.

Tillslagstiden är ≤ 3 dagar efter infusion av zoledronsyra och reaktionen refereras också genom användning av termerna ”influensaliknande” 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: Medel för behandling av skelettsjukdomar, 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 zoledronsyra 4 mg med placebo vid prevention av skelettrelaterade händelser (SRE) hos prostatacancerpatienter.

Zoledronsyra 4 mg reducerade signifikant andelen patienter som drabbades av åtminstone en skelettrelaterad händelse (SRE), fördröjde mediantiden till första SRE med mer än 5 månader samt minskade den årliga incidensen av händelser per patient. Analys av multipla händelser visade en 36 % riskreduktion i utveckling av SRE hos gruppen med zoledronsyra 4 mg jämfört med placebogruppen. Patienter som erhöll zoledronsyra 4 mg rapporterade mindre ökning av smärta än de som erhöll placebo, och skillnaden nådde signifikans vid 3, 9, 21 och 24 månader. Färre patienter med zoledronsyra 4 mg 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 zoledronsyra 4 mg 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 zoledronsyra 4 mg jämfört med placebogruppen. Effektsresultaten summeras i tabell 3.

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

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	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	
Incidensen av SRE per patient	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-värde	0,005		0,023		0,060	
Riskreduktion av förekomsten av multipla 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

Tabell 3: Effektsresultat (solida tumörer andra än prostata- eller bröstcancer)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	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	

	<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
Incidensen av SRE per patient	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-värde	0,012		0,066		0,099	
Riskreduktion av förekomsten av multipla 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 zoledronsyra 4 mg 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 zoledronsyra 4 mg hade en jämförbar effekt med pamidronat 90 mg vid prevention av SREs. Analys av multipla händelser avslöjade en signifikant riskreduktion på 16 % hos patienter som behandlades med zoledronsyra 4 mg jämfört med patienter som erhöll pamidronat. Effektergebnaten summeras i tabell 4.

Tabell 4: Effektergebnat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)

	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	zoledron-syra 4 mg	Pam 90 mg	zoledron-syra 4 mg	Pam 90 mg	zoledron-syra 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	
Incidensen av SRE per patient	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-värde	0,084		0,614		0,015	
Riskreduktion av förekomsten av multipla 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

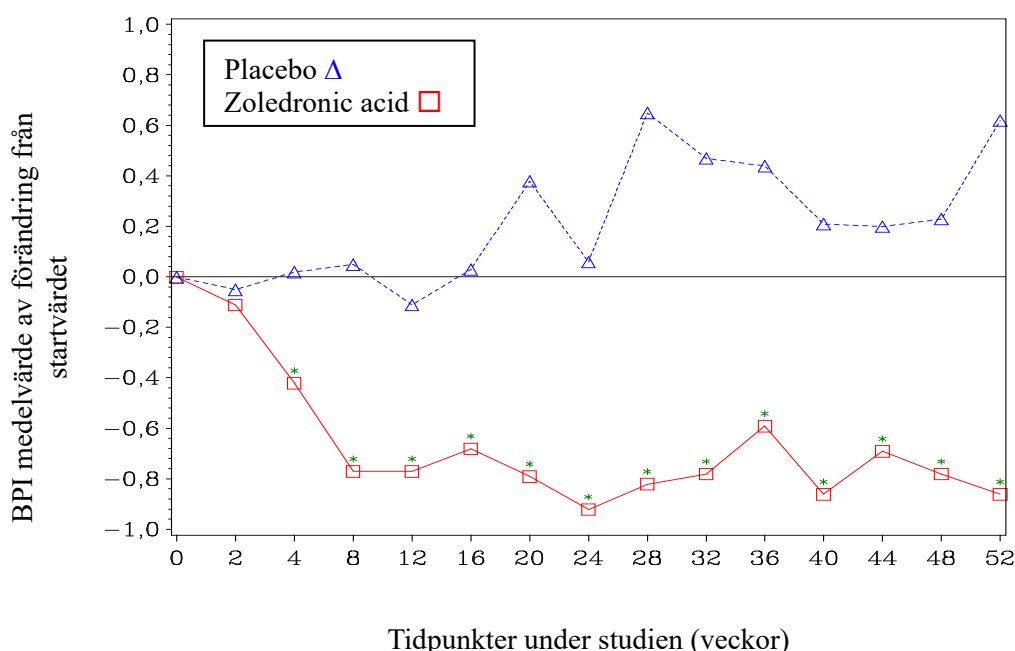
NA ej tillämplig

Zoledronsyra 4 mg studerades också i en dubbel-blind, randomiserad, placebo-kontrollerad prövning med 228 patienter med dokumenterade skelettmetastaser från bröstcancer för att värdera effekten av 4 mg zoledronsyra vid skelettrelaterade händelser (SRE)-kvoten, beräknad som det totala antalet SRE (exkluderande hypercalemi och justerat för tidigare fraktur), dividerat med den totala riskperioden. Patienterna erhöill antingen 4 mg zoledronsyra eller placebo var fjärde vecka under ett år. Patienterna var jämnt fördelade mellan zoledronsyra-behandlade gruppen och placebo-grupperna.

SRE-kvoten (händelser/person/år) var 0,628 för zoledronsyra och 1,096 för placebo. Andelen patienter med åtminstone en SRE (förutom hypercalcemi) var 29,8 % i den zoledronsyra-behandlade gruppen jämfört med 49,6 % i placebogruppen ($p=0,003$). Mediantiden till början av första SRE nåddes inte i den zoledronsyra-behandlade gruppen vid slutet av studien och denna var signifikant förlängd jämfört med i placebogruppen ($p=0,007$). Zoledronsyra 4 mg 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 smärtsminskningen åtföljdes av en tendens till lägre skattning avseende förbrukning av smärtstillande läkemedel.

Figure 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 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 hypercalcemi (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 korregerat 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:

Tabell 5: Andel med fullständigt behandlingssvar, fördelade per dag, i de kombinerade TIH-studierna.

	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 albuminkorregerat 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.

Pediatrisk 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 erhöll 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 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 vedertagna klassificeringar 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)

Tabell 6: Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta¹

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk
Hjärtat	
Vanliga:	Takykardi
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	
Vanliga:	Nasofaryngit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående
Vanliga:	Magsmärtor
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Smärta i armar och ben, artralgi, muskuloskeletal smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Pyrexia, trötthet
Vanliga:	Akutfasreaktion, smärta
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Hypokalcemi
Vanliga:	Hypofosfatemi

¹ 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 referensläkemedlet som innehåller zoledronsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av tumörinducerad hyperkalcemi och förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

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 α - och β -halveringstider på 0,24

respektive 1,87 timmar, följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar. Det skedde ingen ackumulation av zoledronsyra i plasma efter flergångsdoser av zoledronsyra givet var tjugioåttonde dag. Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns 39 ± 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-enzymen *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 ± 33 % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på 84 ± 29 ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. Med populationsanalys visades att för en patient med kreatininclearance 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 av blod-/plasmakoncentration på 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

Pediatrisk population

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 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

Natriumcitrat
Natriumhydroxid
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

För att undvika potentiella inkompatibiliteter skall Zoledronic acid Mylan koncentrat spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml.

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

Studier med polyolefin påsar (förfyllda med natriumkloridlösning 9 mg / ml (0,9%) lösning för injektion eller 5% glukoslösning) visade ingen inkompatibilitet med Zoledronic acid Mylan.

6.3. Hållbarhet

2 år.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 48 timmar vid 2°C – 8°C och vid 25°C efter spädning i 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller glukoslösning 5 % (minimum koncentration: 3 mg/100 ml; maximal koncentration 4 mg/100 ml).

Från mikrobiologisk synpunkt bör den färdigberedda och spädda infusionslösningen användas omgående. 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, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Den kylda lösningen skall sedan återfå rumstemperatur innan administrering.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

15 ml-injektionsflaska av ofärgat glas typ I, försluten med bromobutylpropp och aluminiumlock med plastkomponent för öppnande.

Varje injektionsflaska innehåller 5 ml koncentrat.

Förpackningar innehållande 1, 4 eller 10 injektionsflaskor eller multipack innehållande 4 (4 kartonger med 1 flaska) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före användning måste först 5 ml koncentrat från en injektionsflaska eller den uppdragna volym av koncentrat som krävs för att uppnå önskad dos ytterligare spädas med 100 ml kalciumfri infusionslösning (natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösning 5 %).

Ytterligare information om hantering av Zoledronic acid Mylan, 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 Mylan via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/786/001-004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.08.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 24.05.2017

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 tillverkningsats

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

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Frankrike

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

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italien

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Spanien

I läkemedlets tryckta bipacksedeln ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

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 webbportalen 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****KARTONG FÖR 4 INJEKTIONSFLASKOR****KARTONG FÖR 10 INJEKTIONSFLASKOR****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zoledronic acid Mylan 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 natriumcitrat, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 x 5 ml injektionsflaska

4 x 5 ml injektionsflaskor

10 x 5 ml injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter utspädning.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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 YTTRE FÖRPACKNINGEN (UTAN "BLUE BOX")

KARTONG FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA SOM DEL AV MULTIFÖRPACKNING MED 4 INJEKTIONSFLASKOR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zoledronic acid Mylan 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 natriumcitrat, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 x 5 ml injektionsflaska. Del av en multiförpackning. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter utspädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET 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
--

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/12/786/004 Multipack: 4 injektionsflaskor (4 förpackningar med 1 flaska)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN (INKLUSIVE "BLUE BOX")

ETIKETT FÖR MULTIPACK MED 4 INJEKTIONSFLASKOR (4 FÖRPACKNINGAR OM 1 FLASKA) SOM ÄR FÖRPACKADE I GENOMSKINLIG FOLIE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zoledronic acid Mylan 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 natriumcitrat, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Multipack: 4 (4 förpackningar med 1 flaska) injektionsflaskor på 5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter utspädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET 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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/786/004

Multipack: 4 injektionsflaskor (4 förpackningar med 1 flaska)

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 INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
zoledronsyra
Intravenös användning efter utspädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT; VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

1. Vad Zoledronic acid Mylan är och vad det används för

Den aktiva substansen i Zoledronic acid Mylan 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 Mylan

Följ noga de instruktioner du har fått av din läkare.

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

Du skall inte få Zoledronic acid Mylan:

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

Varningar och försiktighet:

Tala med läkare innan du får Zoledronic acid Mylan:

- 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 Mylan.
- om du är under **tandbehandling** eller skall genomgå tandkirurgi, berätta för din tandläkare att du behandlas med Zoledronic acid Mylan och informera din läkare om din tandbehandling.

Medan du behandlas med Zoledronic acid Mylan bör du upprätthålla en 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 genomgår kemoterapi och/eller strålbehandling, som tar steroider, som genomgår tandkirurgi, som inte får regelbunden tandvård, som har tandköttspåre, som är rökare eller som tidigare behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förhindra 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 zoledronsyra. Du kommer att ges tillräckligt tillskott av kalcium och vitamin D.

Patienter som är 65 år och äldre

Zoledronic acid Mylan 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 Mylan är inte rekommenderad för användning hos ungdomar och barn under 18 år.

Andra läkemedel och Zoledronic acid Mylan

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att du berättar för 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 besvär hos kvinnor efter klimakteriet och hyperkalcemi), loopdiuretika (en typ av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller svullad 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.
- Andra läkemedel som innehåller zoledronsyra för att behandla osteoporos och andra icke-cancersjukdomar i benvävnad, eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel med Zoledronic acid Mylan är okända.
- Antiangiogena läkemedel (används för behandling av cancer), eftersom kombination av dessa med zoledronsyra har förknippats med en ökad risk för benskada (osteonekros) i käken (ONJ).

Graviditet och amning

Du bör inte behandlas med Zoledronic acid Mylan om du är gravid. Informera din läkare om du är eller att du kommer att bli gravid.

Du får inte behandlas med Zoledronic acid Mylan 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 zoledronsyra. Du bör därför vara försiktig när du kör bil, använder maskiner eller utför andra aktiviteter som kräver din fulla koncentration.

Zoledronic acid Mylan innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. det är näst intill "natriumfritt".

3. Hur Zoledronic acid Mylan används

- Zoledronic acid Mylan 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.

Rekommenderad dos av Zoledronic acid Mylan?

- Rekommenderad engångsdos är 4 mg zoledronsyra.
- 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 Mylan?

- Om du behandlas för förebyggande av benvävnadskomplikationer på grund av metastaser i benvävnaden, får du en infusion av Zoledronic acid Mylan 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 Mylan.

Hur ges Zoledronic acid Mylan?

- Zoledronic acid Mylan 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 har fått för stor mängd av Zoledronic acid Mylan

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 (förekommer hos upp till 1 av 10 patienter):

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

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 patienter):

- 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 Mylan 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 (förekommer hos upp till 1 av 1 000 patienter):

- 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 (förekommer hos upp till 1 av 10 000 patienter):

- 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 Mylan eller efter avslutad behandling.

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- Njurinflammation (tubulointerstitiell nefrit): tecken och symtom kan omfatta minskad urinvolym, blod i urinen, illamående eller allmän sjukdomskänsla.

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

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter):

- Låg nivå av fosfat i blodet.

Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 patienter):

- 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).
- Reaktioner från mag-tarmkanalen, t.ex. illamående och kräkningar, såväl som aptitförlust.
- Inflammation i ögats bindhinna.
- Låg nivå av röda blodkroppar (anemi).

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 patienter):

- 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, tårande ögon, ögonkänslighet för ljus.
- Plötslig köldkänsla med svimning, slapphet eller kollaps.
- Svårigheter att andas med väsnningar eller hosta.
- Nässelutslag.

Sällsynta (förekommer hos upp till 1 av 1000 patienter):

- 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 lungblåsorna).
- Influensaliknande symtom inklusive artrit och ledsvullnad.
- Smärtande röda och/eller svullna ögon.

Mycket sällsynta (förekommer hos upp till 1 av 10 000 patienter):

- 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 Mylan ska förvaras

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är zoledronsyra. En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra (som monohydrat).
- Övriga innehållsämnen är: natriumcitrat, natriumhydroxid, saltsyra och vatten för injektionsvätska.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zoledronic acid Mylan levereras som ett klart, färgat koncentrat till infusionsvätska, lösning. Koncentratet levereras i en injektionsflaska av färgat glas försluten med bromobutylpropp och aluminiumlock med plastkomponent för öppnande.

En injektionsflaska innehåller 5 ml koncentrat.

Zoledronic acid Mylan levereras i förpackningar innehållande 1, 4 eller 10 injektionsflaskor eller som multipack innehållande 4 förpackningar innehållande 1 flaska var.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Frankrike

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

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Italien

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Spanien

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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 Mylan

För att bereda en infusionslösning med 4 mg zoledronsyra, späd koncentrat (5 ml) med 100 ml kalciumfri eller annan divalent katjonfri infusionsvätska. Om det fordras en lägre dos av Zoledronic acid Mylan, dra först upp i en spruta den lämpliga volymen av koncentratet 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 natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning.

Blanda inte koncentratet av Zoledronic acid Mylan med kalcium eller med lösningar innehållande andra divalenta katjoner, som t.ex. Ringerlaktatlösning.

Instruktioner för att bereda minskade doser av Zoledronic acid Mylan:

Dra upp lämplig volym av 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 färdigberedda och spädda infusionslösningen användas omgående efter spädning. 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. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 48 timmar vid 2°C – 8°C och vid 25°C efter spädning i 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9) eller 5 % glukoslösning (minimum koncentration: 3 mg/100 ml; maximal koncentration 4mg/100 ml).

- 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 Zoledronic acid Mylan för att säkerställa att patienten är tillräckligt hydrerad.

- Studier med polyolefin påsar (förfyllda med natriumkloridlösning 9 mg / ml (0,9%) lösning för injektion eller 5% glukoslösning) visade ingen inkompatibilitet med Zoledronsyra acid Mylan.

- Då det inte finns några data avseende Zoledronic acid Mylans kompatibilitet med andra intravenöst administrerade substanser, får Zoledronic acid Mylan inte blandas med andra läkemedel/substanser och bör alltid ges via en separat venös infart.

Förvaring av Zoledronic acid Mylan

- Förvara Zoledronic acid Mylan utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd Zoledronic acid Mylan före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen efter EXP.
- Den öppnade flaskan har inga särskilda förvaringsanvisningar.
- För förvaringsanvisningar för Zoledronic acid Mylan efterspädning, se ” Hur du bereder och administrerar Zoledronic acid Mylan” ovan.