

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zometa 4 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver och klar 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

Zometa 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 Zometa.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnads-metastaser Vuxna samt äldre personer

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 personer

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:

Zometabehandling 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 $>4,5$ 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 Zometa 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. Zometa 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 Zometa 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 Zometa dos (se också avsnitt 4.4):

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Zometa 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

*Dosererna 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 innan varje dos av Zometa 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 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 Zometa när kreatininnivåerna hade återgått till inom 10 % av utgångsvärdet (se avsnitt 4.4). Zometabehandlingen 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.

Zometa 4 mg pulver och vätska till infusionslösning 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 Zometa doser (se avsnitt "Dosering" ovan och avsnitt 4.4).

Instruktioner för beredning av minskade doser av Zometa

Dra upp i en spruta lämplig volym av den beredda stamlösningen (4 mg/5 ml) 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 beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Den uppdragna volymen av stamlösning skall spädas med 100 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. Dosen bör administreras som engångsdos under åtminstone 15 minuter i form av en intravenös infusion.

Färdigberedd lösning av Zometa 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 Zometa.

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 Zometa 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 Zometa 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.

Zometa innehåller samma aktiva substans som Aclasta (zoledronsyra). Patienter som behandlas med Zometa bör inte behandlas samtidigt med Aclasta, 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 Zometa.

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

Zometa 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 Zometa 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 4mg zoledronsyra. Höjning av serumkreatinin förekommer också hos några patienter vid kronisk administration av Zometa 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 Zometa. 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

försämrade njurfunktion under behandlingen, skall uppehåll göras i Zometabehandlingen. Behandlingen med Zometa skall endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet. Zometabehandlingen 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 Zometa 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.

Oseonekros

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats som mindre vanligt förekommande i kliniska prövningar hos patienter som får Zometa. 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 samtidiga 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 Zometa. 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 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 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 Zometa.

Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som har behandlats med Zometa 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 erhöll lindring av symptomen efter att behandlingen avbrutits. En undergrupp fick återfall av symtomen då Zometa 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 Zometa. 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 Zometa 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 Zometa inleds. Patienter skall erhålla adekvant tillägg av kalcium och vitamin D.

Zometa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Om en saltlösning (natriumklorid, lösning 9 mg/ml) används för utspädning av Zometa före administrering blir dock natriumdosen högre.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I kliniska studier har Zometa 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 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 Zometa 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 Zometa används i kombination med talidomid.

Försiktighet ska iakttas när Zometa 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. Zometa 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 bröstmjölk. Zometa 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 Zometa används i samband med bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Inom tre dagar efter administrering av Zometa, 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 Zometa 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet		
Vanliga:		Anemi
Mindre vanliga:		Trombocytopeni, leukopeni
Sällsynta:		Pancytopeni
Immunsystemet		
Mindre vanliga:		Överkänslighetsreaktioner
Sällsynta:		Angioneurotiska ödem
Psykiska störningar		
Mindre vanliga:		Oro, sömnstörningar
Sällsynta:		Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet		
Vanliga:		Huvudvärk
Mindre vanliga:		Yrsel, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, darrningar, somnolens
Mycket sällsynta:		Konvulsioner, hypestesi och tetani (sekundärt till hypokalcemi)
Ögon		
Vanliga:		Konjunktivit
Mindre vanliga:		Dimsyn, sklerit och orbital inflammation
Sällsynta:		Uveit
Mycket sällsynta:		Episklerit
Hjärtat		
Mindre vanliga:		Hypertoni, hypotension, förmaksflimmer, hypotension ledande till synkope eller cirkulationskollaps
Sällsynta:		Bradykardi, hjärtarytmi (sekundärt till hypokalcemi)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Mindre vanliga:		Dyspné, hosta, bronkkonstriktion
Sällsynta:		Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen		
Vanliga:		Illamående, kräkningar, minskad aptit
Mindre vanliga:		Diarré, förstoppning, buksmärta, dyspepsi, stomatit, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad		
Mindre vanliga:		Klåda, utslag (inklusive erytematösa och fläckvisa utslag), ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
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
Sällsynt:	Artrit och ledsvullnad som ett symtom på akutfasreaktion
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Hypofosfatem
Vanliga:	Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi
Mindre vanliga:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivning av vissa biverkningar

Nedsatt njurfunktion

Zometa 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 Zometa 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 Zometa eller andra bisfosfonater, liksom samtidig användning av nefrotiska 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 Zometa (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 rapporterat 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 Zometa (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. Tillslags tiden är ≤ 3 dagar efter infusion av Zometa och reaktionen refereras också genom användning

av 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 Zometa inom godkända indikationer. Baserat på en genomgång av både kliniska studier och fallrapporter efter godkännandet finns tillräckliga bevis för ett samband mellan behandling med Zometa, 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 Zometa 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-adhesions-/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	
	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 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 Effektnresultat (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	
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 erhöill pamidronat. Effektnresultaten summeras i tabell 4.

Tabell 4 Effektnesultat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	Zoledron-syra 4 mg 561	Pam 90 mg 555	Zoledron-syra 4 mg 561	Pam 90 mg 555	Zoledron-syra 4 mg 561	Pam 90 mg 555
N						
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

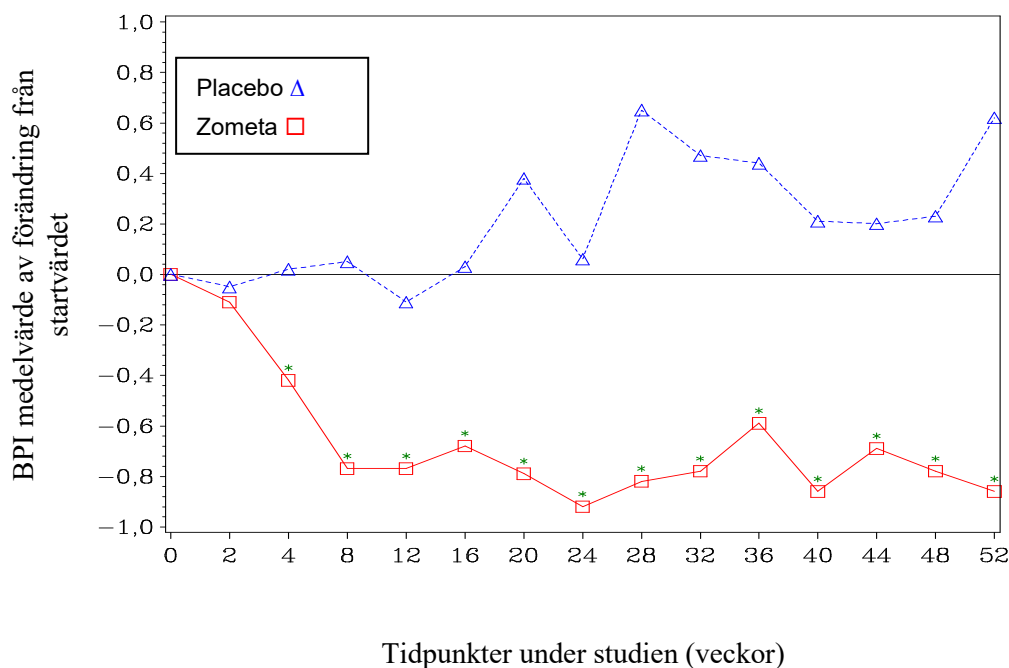
NA ej tillämplig

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 erhöll 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 hypercalcemi) var 29,8 % i den zoledronsyra-behandlade gruppen jämfört med 49,6 % i placebogrupperna (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 placebogrupperna (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 placebogrupperna (figur 1). Smärtskattningen för zoledronsyra var konsekvent under startvärdet och smärtnedskningen åtföljdes av en tendens till lägre skattning avseende förbrukning av smärtnedlåtande lækemedel.

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 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 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 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 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 zoledronsyrabehandlade 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 zoledronsyrabehandlade 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 ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$),

mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 6 Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta¹

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk
Hjärtat	
Vanliga:	Takykardi
Andningsvägar, bröstkorg, och mediastinum	
Vanliga:	Nasofaryngit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående
Vanliga:	Magsmärta
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
Vanliga:	Smärta i armar och ben, artralgi, muskuloskeletal smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Pyrex, trötthet
Vanliga:	Akutfasreaktion, smärta
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Hypokalcemi
Vanliga:	Hypofosfatem

¹ Biverkningar med en frekvens <5 % värderades medicinskt och det visades att dessa fall stämmer överens med den väletablerade säkerhetsprofilen för Zometa (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 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 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 tjugoåttonde 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 interindividuell 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-enzym *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 blod-/plasmakoncetration 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

Pediatriska 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 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

Injektionsflaska med pulver:	Mannitol Natriumcitrat
Lösningsmedelsampull:	Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

För att undvika potentiella inkompatibiliteter skall Zometa stamlösning spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml.

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 infusionslang.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning och spädning: Ur 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. 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

Injektionsflaska för pulver: 6 ml-injektionsflaska av ofärgat glas; hydrolytiskt glas, typ I (Ph.Eur.)

Lösningsmedelsampull: 5 ml-ampull av ofärgat glas.

Förpackningsenheter innehållande 1 eller 4 injektionsflaskor respektive 1 eller 4 ampuller med vatten för injektionsvätskor.

Multipelförpackningar innehållande 10 (10 förpackningar om 1+1) injektionsflaskor och ampuller med vatten för injektionsvätskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Pulvret måste först lösas upp i injektionsflaskan med 5 ml vatten för injektionsvätskor från den medföljande ampullen. Pulvret måste vara fullständigt upplöst innan lösningen dras upp. Den volym av stamlösningen som krävs för att uppnå önskad dos späds med 100 ml kalciumfri infusionsvätska (natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml).

Ytterligare information om hantering av Zometa, 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 Zometa via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/001-003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.03.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 20.03.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

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.

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

Zometa 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 Zometa.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnads-metastaser Vuxna samt äldre personer

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 personer

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:

Zometabehandling 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 Zometa 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. Zometa 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 Zometa 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 Zometa dos (se också avsnitt 4.4):

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Zometa 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 (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 Zometa 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 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 Zometa när kreatininnivåerna hade återgått till inom 10 % av utgångsvärdet (se avsnitt 4.4). Zometabehandlingen 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.

Zometa 4 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, för utspädning med 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 Zometa doser (se avsnitt ”Dosering” ovan och avsnitt 4.4).

Instruktioner för beredning av minskade doser av Zometa

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% natriumkloridlösning eller 5% glukoslösning. Dosen bör administreras som engångsdos under åtminstone 15 minuter i form av en intravenös infusion.

Zometa koncentrat får inte blandas med kalcium eller andra infusionslösningar innehållande divalenta kationer 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 Zometa.

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 Zometa 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 Zometa 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.

Zometa innehåller samma aktiva substans som Aclasta (zoledronsyra). Patienter som behandlas med Zometa bör inte behandlas samtidigt med Aclasta, 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 Zometa.

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

Zometa 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 Zometa 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 4mg zoledronsyra.

Höjning av serumkreatinin förekommer också hos några patienter vid kronisk administration av Zometa 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 Zometa. 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 Zometabehandlingen. Behandlingen med Zometa skall endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet. Zometabehandlingen 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 Zometa 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 Zometa. 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 samtidiga 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 Zometa. 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 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 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 Zometa.

Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som har behandlats med Zometa 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 Zometa 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 Zometa. 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 Zometa 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 Zometa inleds. Patienter skall erhålla adekvant tillägg av kalcium och vitamin D.

Zometa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Om en saltlösning (natriumklorid, lösning 9 mg/ml) används för utspädning av Zometa före administrering blir dock natriumdosen högre.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I kliniska studier har Zometa 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 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 Zometa 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 Zometa används i kombination med talidomid.

Försiktighet ska iakttas när Zometa administreras med antiangiogena läkemedel eftersom en ökad incidens av osteonekros i känen (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. Zometa 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. Zometa 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 Zometa används i samband med bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Inom tre dagar efter administrering av Zometa, 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 Zometa 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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, bröstkorg 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
<i>Njurar- och urinvägar</i>	
Vanliga:	Njursvikt
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, hematuri, proteinuri
Sällsynta:	Förvärvat Fanconis syndrom
Ingen känd frekvens:	Tubulointerstitiell nefrit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
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
<i>Undersökningar</i>	
Mycket vanliga:	Hypofosfatemi
Vanliga:	Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi
Mindre vanliga:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivning av vissa biverkningar

Nedsatt njurfunktion

Zometa 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 Zometa 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 Zometa eller andra bisfosfonater, liksom samtidig användning av nefrotiska 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 Zometa (se avsnitt 4.4). Flera av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider och hade tecken på lokal infektion inkluderande osteomyelit. Majoriteten av rapporterna hänförs 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 rapporterat 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 Zometa (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 Zometa och reaktionen refereras också genom användning av 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 Zometa inom godkända indikationer. Baserat på en genomgång av både kliniska studier och fallrapporter efter godkännandet finns tillräckliga bevis för ett samband mellan behandling med Zometa, 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 Zometa 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 benmargens 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	
	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 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 Effektnesultat (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	
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. Effektnesultatet summeras i tabell 4.

Tabell 4 Effektnresultat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	Zoledron-syra 4 mg 561	Pam 90 mg 555	Zoledron-syra 4 mg 561	Pam 90 mg 555	Zoledron-syra 4 mg 561	Pam 90 mg 555
N						
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

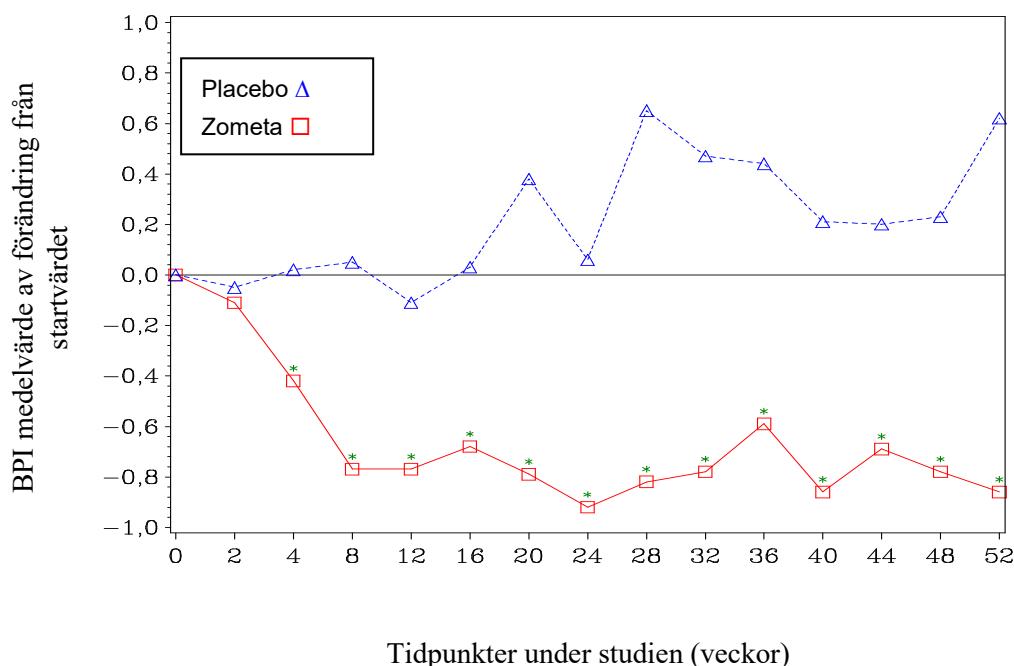
NA ej tillämplig

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 erhöll 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 placebo-gruppen (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 placebo-gruppen (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 placebo-gruppen (figur 1). Smärtskattningen för zoledronsyra var konsekvent under startvärdet och smärtnedskningen åtföljdes av en tendens till lägre skattning avseende förbrukning av smärtnstillande 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 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 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 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 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 zoledronsyrabehandlade 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 zoledronsyrabehandlade 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 ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$),

mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 6 Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta¹

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk
Hjärtat	
Vanliga:	Takykardi
Andningsvägar, bröstkorg, och mediastinum	
Vanliga:	Nasofaryngit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående
Vanliga:	Magsmärta
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
Vanliga:	Smärta i armar och ben, artralgi, muskuloskeletal smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Pyrex, trötthet
Vanliga:	Akutfasreaktion, smärta
Undersökningar	
Mycket vanliga:	Hypokalcemi
Vanliga:	Hypofosfatem

¹ Biverkningar med en frekvens <5 % värderades medicinskt och det visades att dessa fall stämmer överens med den väletablerade säkerhetsprofilen för Zometa (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 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 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 tjugotonde 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 interindividuell 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-enzym *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 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

Pediatriska 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 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
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

För att undvika potentiella inkompatibiliteter skall Zometa koncentrat spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml.

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 infusionslang.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter spädning: Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda 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. 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

Injektionsflaska: injektionsflaska av ofärgat glas med fluorpolymertäckt bromobutylgummikork och hätta av aluminium med rivkapsyl.

Förpackningsenheter innehållande 1 eller 4 injektionsflaskor.

Multipelförpackningar innehållande 10 (10 förpackningar om 1) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innan administrering, skall 5,0 ml koncentrat från en injektionsflaska eller den volym från

koncentratet som krävs för att upp nå önskad dos spädas med 100 ml kalciumfri infusionsvätska (natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml).

Ytterligare information om hantering av Zometa, 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 Zometa via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/004-006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.03.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 20.03.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zometa 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

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 administreringssätt

Zometa 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 Zometa.

Dosering

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser Vuxna samt äldre personer

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 personer

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:

Zometabehandling 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 $>4,5$ 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 Zometa 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. Zometa 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 Zometa har patienter med serumkreatinin >265 µmol/l eller >3,0 mg/dl exkluderats från prövningarna.

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 Zometa doser (se också avsnitt 4.4).

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Zometa 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 (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 innan varje dos av Zometa 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 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 Zometa när kreatininnivåerna hade återgått till inom 10 % av utgångsvärdet (se avsnitt 4.4). Zometabehandlingen 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.

Zometa 4 mg/100 ml lösning för infusion skall ges som engångsdos under åtminstone 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 Zometa 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 Zometa lösning från flaskan och ersätt med en motsvarande volym av steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, eller 5 % glukoslösning för injektion.

Tabell 1 Beredning av reducerade doser av Zometa 4 mg/100 ml lösning för infusion

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Avlägsna följande mängd av Zometa lösning för infusion (ml)	Ersätt med följande volum av steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), eller 5 % glukoslösning för injektion (ml)	Justerad dos (mg zoledronsyra i 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zometa 4 mg/100 ml lösning för infusion får inte blandas med andra infusionslösningar utan skall administreras som en engångs intravenös infusion i en separat infusions slang.

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

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 Zometa 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 Zometa 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.

Zometa innehåller samma aktiva substans som Aclasta (zoledronsyra). Patienter som behandlas med Zometa bör inte behandlas samtidigt med Aclasta, 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 Zometa.

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

Zometa 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 Zometa 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 4mg zoledronsyra. Höjning av serumkreatinin förekommer också hos några patienter vid kronisk administration av

Zometa 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 Zometa. 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 Zometabehandlingen. Behandlingen med Zometa skall endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet. Zometabehandlingen 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 Zometa 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 Zometa. 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 samtidig 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 Zometa. 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 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 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 Zometa.

Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som har behandlats med Zometa 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 Zometa 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 Zometa. 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 Zometa 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 Zometa inleds. Patienter skall erhålla adekvant tillägg av kalcium och vitamin D.

Zometa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Om en saltlösning (natriumklorid, lösning 9 mg/ml) används för utspädning av Zometa före administrering blir dock natriumdosen högre.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I kliniska studier har Zometa 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 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 Zometa 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 Zometa används i kombination med talidomid.

Försiktighet ska iakttas när Zometa administreras med antiangiogena läkemedel eftersom en ökad incidens av osteonekros i känen (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. Zometa 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. Zometa 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 Zometa används i samband med bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Inom tre dagar efter administrering av Zometa, 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 Zometa 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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
<i>Njurar- och urinvägar</i>	
Vanliga:	Njursvikt
Mindre vanliga:	Akut njursvikt, hematuri, proteinuri
Sällsynta:	Förvärvat Fanconis syndrom
Ingen känd frekvens:	Tubulointerstitiell nefrit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga:	Feber, influensaliknande syndrom (inklusive trötthet, stelhet, sjukdomskänsla och rodnad)
Mindre vanliga:	Asteni, perifer ödem, reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, irritation, svullnad, skleros), bröstsmärtor, viktökning, anafylaktisk reaktion/chock, urtikaria
Sällsynt:	Artrit och ledsvullnad som ett symptom på akutfasreaktion
<i>Undersökningar</i>	
Mycket vanliga:	Hypofosfatem
Vanliga:	Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi
Mindre vanliga:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivning av vissa biverkningar

Nedsatt njurfunktion

Zometa 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 Zometa 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 Zometa eller andra bisfosfonater, liksom samtidig användning av nefrotiska 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 Zometa (se avsnitt 4.4). Flera av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider och hade tecken på lokal infektion inkluderande osteomyelit. Majoriteten av rapporterna hänförs 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 rapporterat 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 Zometa (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 Zometa och reaktionen refereras också genom användning av 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 Zometa inom godkända indikationer. Baserat på en genomgång av både kliniska studier och fallrapporter efter godkännandet finns tillräckliga bevis för ett samband mellan behandling med Zometa, 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 Zometa 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 benmargens 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 3.

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 4.

Tabell 3 Effektsresultat (patienter med prostatacancer som får hormonbehandling)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 4 mg	Placebo	Zoledronsyra 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 4 Effektnesultat (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	
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 erhöill pamidronat. Effektnesultatet summeras i tabell 5.

Tabell 5 Effektnresultat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	Zoledron-syra 4 mg 561	Pam 90 mg 555	Zoledron-syra 4 mg 561	Pam 90 mg 555	Zoledron-syra 4 mg 561	Pam 90 mg 555
N						
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

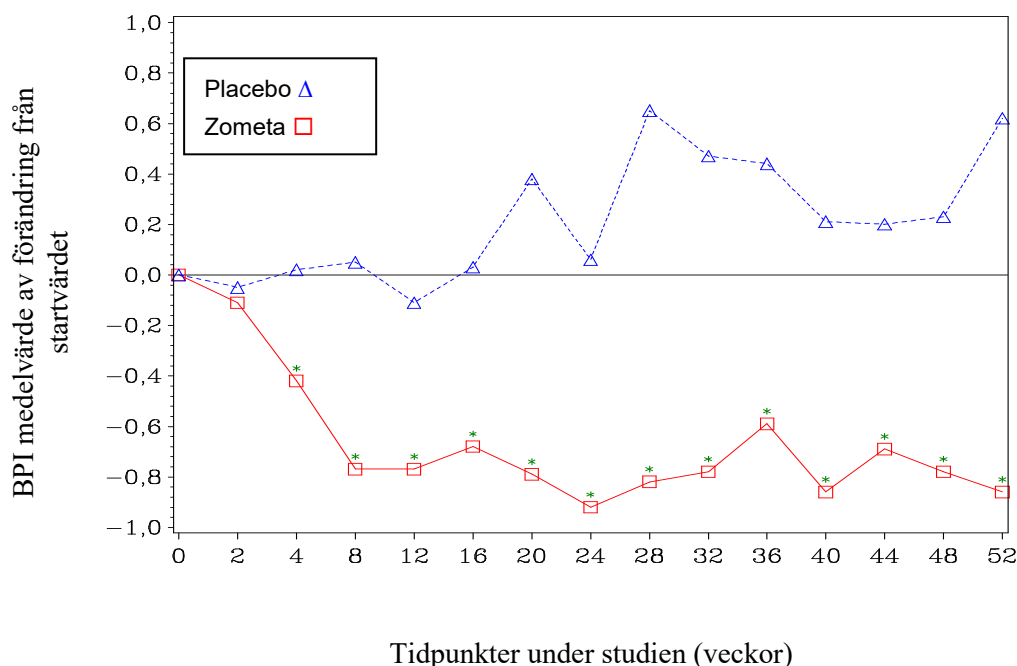
NA ej tillämplig

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 erhöll 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 hypercalcemi) var 29,8 % i den zoledronsyra-behandlade gruppen jämfört med 49,6 % i placebogrupperna (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 placebogrupperna (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 placebogrupperna (figur 1). Smärtskattningen för zoledronsyra var konsekvent under startvärdet och smärtnedskningen åtföljdes av en tendens till lägre skattning avseende förbrukning av smärtnedstillande 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 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 behandlingssvar observerades:

Tabell 6 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 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 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 zoledronsyrabehandlade 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 zoledronsyrabehandlade 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 7. Följande klassifikation används: 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).

Tabell 7 Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta¹

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk
Hjärtat	
Vanliga:	Takykardi
Andningsvägar, bröstkorg, och mediastinum	
Vanliga:	Nasofaryngit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående
Vanliga:	Magsmärta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Smärta i armar och ben, artralgi, muskuloskeletal smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Pyrex, 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 Zometa (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 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 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 tjugotonde 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-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 ± 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 blod-/plasmakoncetration 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

Pediatriska 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 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
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 infusionsslang.

6.3 Hållbarhet

Öppnad flaska: 3 år.

Efter första öppnandet: Ur mikrobiologisk synpunkt bör 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. Den kylda lösningen skall sedan återfå rumstemperatur innan administrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml lösning i en genomskinlig, ofärgad flaska av plast (cykloolefin sampolymer) som försluts med en bromobutylgummiprop och belagd med flouorcarbon polymer och en aluminiumkapsyl med en ”flip-off”-komponent av polypropylen.

Förpackningsenheter innehållande 1 flaska.

Multipelförpackningar innehållande 4 (4x 1) eller 5 (5x 1) flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ytterligare information om hantering av Zometa, inklusive riktlinjer för beredning av reducerade doser vid användning av flaska med färdigspädd Zometa, 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 Zometa via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/007-9

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.03.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 20.03.2006

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. TILVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Eller

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

Eller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Tyskland

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 LÄKEMEDEL

• 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

YTTERFÖRPACKNING FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA OCH 1 AMPULL SOM HEL FÖRPACKNING (INKLUSIVE "BLUE BOX")

YTTERFÖRPACKNING FÖR 4 INJEKTIONSFLASKOR OCH 4 AMPULLER SOM HEL FÖRPACKNING (INKLUSIVE "BLUE BOX")

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zometa 4 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

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

En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaskan innehåller även mannitol och natriumcitrat.
Ampullen med lösningsmedel innehåller vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver 4 mg
1 ampull med lösningsmedel 5 ml
4 injektionsflaskor 4 mg
4 ampuller med lösningsmedel 5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET 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

Används omgående efter beredning och spädning.

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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/001 1 injektionsflaska och 1 ampull
EU/1/01/176/002 4 injektionsflaskor och 4 ampuller

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

Var vänlig öppna här

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**17. UNIK IDENTITESBETECKNING – 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**YTTERFÖRPACKNING FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA OCH 1 AMPULL SOM INTERMEDIÄR FÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zometa 4 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

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

En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaskan innehåller även mannitol och natriumcitrat.
Ampullen med lösningsmedel innehåller vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med pulver 4 mg
1 ampull med lösningsmedel 5 ml
Del av multipelförpackning som innehåller 10 förpackningar. Varje förpackning innehåller en injektionsflaska och en ampull

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET 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

Används omgående efter beredning och spädning.

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)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/01/176/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

Var vänlig öppna här

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**OMSLAGSETIKETT PÅ EN MULTIPLELFÖRPACKNING SOM ÄR FÖRPACKAD I FOLIE (INKLUSIVE "BLUE BOX")****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zometa 4 mg pulver och vätska till infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

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

En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaskan innehåller även mannitol och natriumcitrat.
Ampullen med lösningsmedel innehåller vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till infusionsvätska, lösning

Multipelförpackning innehållande tio förpackningar, varje förpackning innehåller en injektionsflaska och en ampull med lösningsmedel 5 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Används omgående efter beredning och spädning.

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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – 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

Zometa 4 mg pulver för lösning till infusionsvätska
zoledronsyra
Endast för intravenös administrering

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT; VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Den färdigberedda lösningen är hållbar i 24 timmar vid 2°C – 8°C.

Försäljningsinnehavarens logotype

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR AMPULLETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Lösningsmedel för Zometa
Vatten för injektionsvätska 5 ml

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Använd hela innehållet

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

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

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA SOM HEL FÖRPACKNING (INKLUSIVE ”BLUE BOX”)

KARTONG FÖR 4 INJEKTIONSFLASKOR SOM HELFÖRPACKNING (INKLUSIVE ”BLUE BOX”)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska
zoledronsyra

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

En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat,.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaskan innehåller även mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska

1 injektionsflaska med 5 ml

4 injektionsflaskor med vardera 5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Används omgående efter utspädning

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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/004 1 injektionsflaska
EU/1/01/176/005 4 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

Var vänlig öppna här

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

KARTONG FÖR 1 INJEKTIONSFLASKA SOM DELFÖRPACKNING (UTAN "BLUE BOX")

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska
zoledronsyra

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

1 injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaskan innehåller även mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska

1 injektionsflaska med 5 ml koncentrat till infusionsvätska
Delförpackning av multipelförpackning som innehåller 10 förpackningar, där varje innehåller en injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

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

Används omgående efter utspädning.

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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

Var vänlig öppna här

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**OMSLAGSETIKETT PÅ EN MULTIPLEFÖRPACKNING SOM ÄR FÖRPACKAD I FOLIE (INKLUSIVE "BLUE BOX")****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska
zoledronsyra

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

1 injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaskan innehåller även mannitol, natriumcitrat och vatten för till injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska

1 injektionsflaska med 5 ml koncentrat till infusionsvätska.
Multipelförpackning som innehåller 10 förpackningar, där varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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

Används omgående efter utspädning

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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat för infusionsvätska
zoledronsyra
Endast för intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Försäljningsinnehavarens logotype

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG - HEL FÖRPACKNING****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zometa 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

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

En flaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Den innehåller även mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 flaska med 100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Används omgående efter första öppnandet.

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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/007

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 INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**MÄRKNING FLASKA****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Zometa 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

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

1 flaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Den innehåller även mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET 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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITESBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – YTTERFÖRPACKNING FÖR MULTIFÖRPACKNING (MED "BLUE BOX")

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zometa 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

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

En flaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Den innehåller även mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

Multipelförpackning med 4 förpackningar, innehållande 1 flaska vardera.
Multipelförpackning med 5 förpackningar, innehållande 1 flaska vardera.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Används omgående efter första öppnandet.

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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/008	Multipelförpackning (4x1 flaska)
EU/1/01/176/009	Multipelförpackning (5x1 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 YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – INTERMEDIÄR FÖRPACKNING FÖR MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN ”BLUE BOX”)

1. LÄKEMEDELST NAMN

Zometa 4 mg/100 ml, infusionsvätska, lösning
zoledronsyra

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

En flaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Den innehåller även mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

100 ml

Del av en multipelförpackning med 4 förpackningar, innehållande 1 flaska vardera.

Del av en multipelförpackning med 5 förpackningar, innehållande 1 flaska vardera.

Ej för separat försäljning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

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

Används omgående efter första öppnandet.

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)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

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

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zometa 4 mg pulver och vätska 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 Zometa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Zometa
3. Hur Zometa används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zometa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zometa är och vad det används för

Den aktiva substansen i Zometa 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 Zometa

Följ noga de instruktioner du har fått av din läkare.

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

Du skall inte få Zometa:

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Zometa:

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

Medan du behandlas med Zometa 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 Zometa. 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 Zometa. Du kommer att ges tillräckligt tillskott av kalcium och vitamin D.

Patienter som är 65 år och äldre

Zometa 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

Zometa är inte rekommenderad för användning hos ungdomar och barn under 18 år.

Andra läkemedel och Zometa

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta 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 besvär hos kvinnor efter klimakteriet och hyperkalcemi), loopdeuretika (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.
- Aclasta (ett läkemedel som också innehåller zoledronsyra och används för att behandla osteoporos och andra icke-cancersjukdomar i benvävnad), eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel med Zometa är okända.
- Antiangiogena läkemedel (används för behandling av cancer), eftersom kombination av dessa med Zometa har förknippats med en ökad risk för benskada (osteonekros) i käken (ONJ).

Graviditet och amning

Du bör inte behandlas med Zometa om du är gravid. Informera din läkare om du tror att du är gravid.

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

Zometa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Om din läkare använder en vanlig saltlösning för att späda Hycamtin blir dock natriumdosen högre.

3. Hur Zometa används

- Zometa 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, farmaceut eller sjuksköterska.

Hur stor dos Zometa 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 Zometa?

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

Hur ges Zometa?

- Zometa 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 Zometa

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 Zometa 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.

Sällsynt (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 Zometa 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).
- Reaktionen 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 väsningar 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):

- Svimningsanfall 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 eventuella 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 Zometa ska förvaras

Din läkare, farmaceut eller sjuksköterska vet hur Zometa 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, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, natriumcitrat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zometa levereras som pulver i en injektionsflaska. En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra.

Varje förpackning innehåller injektionsflaskan med pulver, tillsammans med en ampull med 5 ml vatten för injektionsvätskor, vilket används för upplösning av pulvret.

Zometa levereras i förpackningsenheter innehållande 1 eller 4 injektionsflaskor med respektive 1 eller 4 ampuller, och som multipelförpackningar innehållande 10 (10x 1+1) injektionsflaskor och ampuller. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Tyskland

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning direkt, eller det lokala ombudet om tillgängligt, om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

ES

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

EL

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

FR

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

INFORMATION TILL VÅRDPERSONAL

Hur du bereder och administrerar Zometa

- För att bereda en infusionslösning med 4 mg zoledronsyra, tillsätt under aseptiska förhållanden 5 ml vatten för injektionsvätskor från ampullen, som medföljer förpackningen, till injektionsflaskan med Zometa pulvret. Skaka injektionsflaskan lätt så att pulvret löses upp.
- Späd stamlösningen av 5 ml Zometa med 100 ml kalciumfri eller annan divalent katjonfri infusionsvätska. Om det fordras en lägre dos av Zometa, dra först upp i en spruta den lämpliga volymen av stamlösningen (4 mg/5 ml) 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 eller glukoslösning 50 mg/ml.

Blanda inte stamlösning av Zometa med kalcium eller med lösningar innehållande andra divalenta katjoner, som t.ex. Ringerlaktatlösning.

Instruktioner för att bereda minskade doser av Zometa:

Dra upp lämplig volym av stamlösningen (4 mg/5 ml) 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. 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 ges i form av en engångs 15-minuters intravenös infusion i en separat infusions slang. Patientens vätskestatus måste kontrolleras innan och efter administrationen av Zometa 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 Zometa.
 - Då det inte finns några data avseende Zometas kompatibilitet med andra intravenöst administrerade substanser, får Zometa inte blandas med andra läkemedel/substanser och bör alltid ges via en separat venös infart.

Förvaring av Zometa

- Förvara Zometa utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd Zometa före utgångsdatum som anges på förpackningen.
- Den öppnade injektionsflaskan har inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Spädd Zometa infusionslösning bör användas omgående för att undvika mikrobiell kontamination.

Bipacksedel: Information till användaren

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

1. Vad Zometa är och vad det används för

Den aktiva substansen i Zometa 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 Zometa

Följ noga de instruktioner du har fått av din läkare.

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

Du skall inte få Zometa:

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Zometa:

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

Medan du behandlas med Zometa 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 Zometa. Oregelbunden hjärtrytm (hjärtarytm), 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 Zometa. Du kommer att ges tillräckligt tillskott av kalcium och vitamin D.

Patienter som är 65 år och äldre

Zometa 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

Zometa är inte rekommenderad för användning hos ungdomar och barn under 18 år.

Andra läkemedel och Zometa

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta 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 besvär hos kvinnor efter klimakteriet och hyperkalcemi), loopdeuretika (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.
- Aclasta (ett läkemedel som också innehåller zoledronsyra och används för att behandla osteoporos och andra icke-cancersjukdomar i benvävnad), eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel med Zometa är okända.
- Antiangiogena läkemedel (används för behandling av cancer), eftersom kombination av dessa med Zometa har förknippats med en ökad risk för benskada (osteonekros) i käken (ONJ).

Graviditet och amning

Du bör inte behandlas med Zometa om du är gravid. Informera din läkare om du tror att du är gravid.

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

Zometa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Om din läkare använder en vanlig saltlösning för att späda Hycamtin blir dock natriumdosen högre.

3. Hur Zometa används

- Zometa 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, farmaceut eller sjuksköterska.

Hur stor dos Zometa 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 Zometa?

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

Hur ges Zometa?

- Zometa 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 Zometa

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 Zometa 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.

Sällsynt (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 Zometa eller efter avslutad behandling.

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- Njurinflammation (tubulointerstitiell nefrit): tecken och symtom kan omfatta minskad urinvolyt, 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, diarré, 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 väsningar 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 lumske 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):

- Svimningsanfall 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 eventuella 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 Zometa ska förvaras

Din läkare, farmaceut eller sjuksköterska vet hur Zometa skall förvaras på korrekt sätt (se avsnitt 6).

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

- Den aktiva substansen i Zometa är zoledronsyra. En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Läkemedlet levereras som koncentrat i en injektionsflaska. En injektionsflaska innehåller 4 mg zoledronsyra.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska med koncentrat. Zometa tillhandahålls i förpackningsenheter om 1 eller 4 injektionsflaskor och som multipelförpackningar innehållande 10 (10x1) injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

08040 Barcelona
Spanien

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning direkt, eller det lokala ombudet om tillgängligt, om du vill veta mer om detta läkemedel:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU,
MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE and UK(NI)**
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

INFORMATION TILL VÅRDPERSONAL

Hur du bereder och administrerar Zometa

- För att bereda en infusionslösning med 4 mg zoledronsyra, späd Zometa koncentrat för infusionsvätska (5,0 ml) med 100 ml kalciumfri eller annan divalent katjonfri infusionsvätska. Om det fordras en lägre dos av Zometa, 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 eller glukoslösning 50 mg/ml.

Blanda inte Zometa koncentrat för infusionsvätska med kalcium eller med lösningar innehållande andra divalenta katjoner, som Ringerlaktatlösning.

Instruktioner för att bereda minskade doser av Zometa:

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 en mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda infusionslösning användas omgående. Om den inte används omgående är förvaringstider och förvaringsvillkoren fram till användning användarens ansvar och skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C – 8°C. Den kylda lösningen skall sedan återta rumstemperatur innan administrering.
 - Lösningen innehållande zoledronsyra ges i form av en engångs 15-minuters intravenös infusion i en separat infusionsslang. Patientens vätskestatus måste kontrolleras innan och efter administrationen av Zometa för att säkerställa att patienten är tillräckligt hydrerad.
 - Studier med ett flertal typer av infusionsslangar av polyvinylklorid, polyetylen och polypropylen visade inte på några inkompatibiliteter med Zometa.
 - Då det inte finns några data avseende Zometas kompatibilitet med andra intravenöst administrerade substanser, får Zometa inte blandas med andra läkemedel/substanser och bör alltid ges via en separat venös infart.

Förvaring av Zometa

- Förvara Zometa utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd Zometa före utgångsdatumet som anges på förpackningen.
- Den öppnade injektionsflaskan har inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Spädd Zometa infusionslösning bör användas omgående för att undvika mikrobiell kontamination.

Bipacksedel: Information till användaren

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

1. Vad Zometa är och vad det används för

Den aktiva substansen i Zometa 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 Zometa

Följ noga de instruktioner du har fått av din läkare.

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

Du skall inte få Zometa:

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Zometa:

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

Medan du behandlas med Zometa 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 Zometa. 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 Zometa. Du kommer att ges tillräckligt tillskott av kalcium och vitamin D.

Patienter som är 65 år och äldre

Zometa 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

Zometa är inte rekommenderad för användning hos ungdomar och barn under 18 år.

Andra läkemedel och Zometa

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta 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 besvär 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.
- Aclasta (ett läkemedel som också innehåller zoledronsyra och används för att behandla osteoporos och andra icke-cancersjukdomar i benvävnad), eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel med Zometa är okända.
- Antiangiogena läkemedel (används för behandling av cancer), eftersom kombination av dessa med Zometa har förknippats med en ökad risk för benskada (osteonekros) i käken (ONJ).

Graviditet och amning

Du bör inte behandlas med Zometa om du är gravid. Informera din läkare om du tror att du är gravid.

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

Zometa innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Om din läkare använder en vanlig saltlösning för att späda Hycamtin blir dock natriumdosen högre.

3. Hur Zometa används

- Zometa 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, farmaceut eller sjuksköterska.

Hur stor dos Zometa 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 Zometa?

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

Hur ges Zometa?

- Zometa 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 Zometa

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 Zometa 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.

Sällsynt (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 Zometa 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).
- Reaktionen 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 väsningar 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 lumske 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):

- Svimningsanfall 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 eventuella 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 Zometa ska förvaras

Din läkare, farmaceut eller sjuksköterska vet hur Zometa skall förvaras på korrekt sätt (se avsnitt 6).

Efter första öppnandet, skall Zometa lösning för infusion helst användas omgående. Om lösningen inte används omgående, skall den förvaras i kylskåp vid 2°C – 8°C.

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

- Den aktiva substansen är zoledronsyra. En flaska innehåller 4 mg zoledronsyra, motsvarande 4,264 mg zoledronsyramonohydrat.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, natriumcitrat och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zometa levereras som en lösning i en genomskinlig, ofärgad flaska av plast. En flaska innehåller 100 ml lösning.

Zometa levereras i hel förpackning innehållande en flaska eller i multipelförpackning med 4 eller 5 förpackningar, innehållande 1 flaska vardera. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Eller

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

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning direkt, eller det lokala ombudet om tillgängligt, om du vill veta mer om detta läkemedel:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU,
MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE and UK(NI)**
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

INFORMATION TILL VÅRDPERSONAL

Hur du bereder och administrerar Zometa

- Zometa 4 mg/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, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. 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 Zometa för att säkerställa att patienten är tillräckligt hydrerad.
- Zometa 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 $\text{CLcr} \leq 60$ ml/min vid start, se tabell 1 nedan. Avlägsna angiven volym av Zometa lösning från flaskan och ersätt med en motsvarande volym av steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, eller 5 % glukoslösning för injektion.

Tabell 1 Beredning av reducerade doser av Zometa 4 mg/100 ml lösning för infusion

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Avlägsna följande mängd av Zometa lösning för infusion (ml)	Ersätt med följande volym av steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), eller 5 % glukoslösning för injektion (ml)	Justerad dos (mg zoledronsyra i 100 ml) *
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

*Doserna har beräknats förutsatt att målet för AUC är 0,66 (mg•hr/l) ($\text{CLcr} = 75$ ml/min). De reducerade doserna för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas uppnå samma AUC som observerats hos patienter med ett creatininclearance på 75 ml/min.

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

Förvaring av Zometa

- Förvara Zometa utom syn- och räckhåll för barn.
- Använd Zometa före utgångsdatum som anges på förpackningen.
- Den öppnade flaskan har inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Efter öppnandet av flaskan, bör produkten användas omgående för att undvika mikrobiell kontamination.