

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronsyra medac 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En ml lösning innehåller 0,04 mg zoledronsyra (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

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

Zoledronsyra medac får endast förskrivas och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av intravenös administrering av bisfosfonater. Patienter som behandlas med Zoledronsyra medac ska få bipacksedeln och påminnelsekortet för patienter.

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 ska 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:

Zoledronsyra behandling av patienter med TIH, vilka har gravt nedsatt njurfunktion ska 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 hyperkalcemi (TIH) med serumkreatinin < 400 µmol/l eller < 4,5 mg/dl (se avsnitt 4.4).

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser: När man initierar behandling med zoledronsyra hos patienter med multipelt myelom eller metastaserande skelettläsioner från solida tumörer, bör serumkreatinin och kreatininclearance (CLcr) kontrolleras. CLcr beräknas från serumkreatinin med hjälp av Cockcroft-Gaults formel. Zoledronsyra rekommenderas inte till patienter, vilka före insättning av behandling har grav nedsättning av njurfunktionen, vilket för denna patientkategori definieras som CLcr < 30 ml/min. I kliniska prövningar 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 infusionsvätska, lösning 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 följande dos av zoledronsyra (se också avsnitt 4.4).

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

* 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 zoledronsyra administreras och uppehåll ska göras i behandlingen om njurfunktionen försämras. I de kliniska prövningarna definierades en försämring av njurfunktionen enligt följande:

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

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Intravenös användning.

Zoledronsyra med 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning ska ges som engångsdos under åtminstone 15 minuter.

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

Hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen, rekommenderas reducerade doser av Zoledronsyra medac 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning (se avsnitt ”Dosering” ovan och avsnitt 4.4).

För att bereda reducerade doser till patienter med $CL_{cr} \leq 60$ ml/min vid start, se tabell 1 nedan. Avlägsna angiven volym av Zoledronsyra medac 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning från flaskan och ersätt med en motsvarande volym av steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, eller 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska, lösning.

Tabell 1: Beredning av reducerade doser av Zoledronsyra medac 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

Kreatininclearance vid start (ml/min)	Avlägsna följande mängd av Zoledronsyra medac infusionsvätska, lösning (ml)	Ersätt med följande volym av steril natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %), eller 50 mg/ml (5 %) glukos injektionsvätska, lösning (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

Zoledronsyra medac 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning får inte blandas med andra infusionslösningar utan ska administreras som en intravenös engångsinfusion i en separat infusions slang.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Övervätskning ska undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

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

Andra läkemedel som innehåller zoledronsyra som aktiv substans är tillgängliga för osteoporosindikationer och behandling av Pagets sjukdom i skelettet. Patienter som behandlas med Zoledronsyra medac bör inte behandlas samtidigt med sådana läkemedel eller någon annan bisfosfonat, eftersom effekterna vid kombination av dessa läkemedel är okända.

Njurinsufficiens

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

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

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

Patienter bör kontrolleras med avseende på serumkreatinin före varje dos av zoledronsyra. Vid start av behandling av patienter med benvävnadsmetastaser samt med samtidig mild och måttlig njurnedsättning, rekommenderas lägre doser av zoledronsyra. Hos patienter som visar prov på försämrad njurfunktion under behandlingen, ska uppehåll göras i behandlingen med zoledronsyra. Behandlingen med zoledronsyra ska endast återupptas när kreatininnivåerna i serum har återgått till inom 10 % av utgångsvärdet. Behandlingen med Zoledronsyra medac ska 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 (definerades i kliniska studier som serumkreatinin ≥ 400 mikromol/l eller $\geq 4,5$ mg/dl för patienter med TIH respektive ≥ 265 mikromol/l eller $\geq 3,0$ mg/dl för patienter med cancer och benvävnadsmetastaser) vid start och endast begränsade farmakokinetiska data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion vid start (kreatininclearance < 30 ml/min) kan inte användningen av zoledronsyra rekommenderas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Leverinsufficiens

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

Osteonekros

Osteonekros i käken

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

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdelsskador i munnen, förutom i medicinska nödsituationer. En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård och en individuell nytta–riskbedömning rekommenderas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtida riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla ONJ:

- Potensen av bisfosfonaten (högre risk för potenta substanser), administreringssätt (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av bisfosfonat.
- Cancer, samtida tillstånd (t.ex. anemi, koagulopati, infektion), rökning.

- Samtidiga behandlingar: kemoterapi, angiogeneshämmare (se avsnitt 4.5), strålbehandling mot hals och huvud, kortikosteroider.
- Tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp (t.ex. tandextraktioner) och dåligt anpassad tandprotes.

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart meddela eventuella symtom i munhålan, såsom tandrörlighet, smärta eller svullnad, sår som inte läker eller sekret under behandling med Zoledronsyra medac. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av zoledronsyra.

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 läggas upp i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare/käkkirurg med erfarenhet av ONJ.

Tillfälligt avbrytande av behandling med zoledronsyra bör övervägas tills tillståndet har gått tillbaka och bidragande riskfaktorer har minskats, om möjligt.

Osteonekros i andra kroppsdelar

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

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

Muskuloskeletal smärta

Hos patienter som har behandlats med bisfosfonater, inklusive zoledronsyra, har det under försäljningsperioden rapporterats om svåra skelett- och ledsmärtor och/eller muskelsmärta, vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning. Sådana rapporter har emellertid 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 symptomen då zoledronsyra eller annan bisfosfonat återinsattes.

Atypiska femurfrakturer

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

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

Hypokalcemi

Hypokalcemi har rapporterats hos patienter som behandlats med zoledronsyra. Hjärtarytmier och

neurologiska biverkningar (inklusive konvulsioner, hypestesi och tetani) har rapporterats sekundärt till följd av allvarlig hypokalcemi. Uttalad hypokalcemi som krävt sjukhusvård har rapporterats. I vissa fall kan livshotande hypokalcemi uppträda (se avsnitt 4.8).

Försiktighet rekommenderas när zoledronsyra administreras tillsammans med läkemedel som är kända för att orsaka hypokalcemi då de kan ha en synergistisk effekt vilket kan leda till allvarlig hypokalcemi (se avsnitt 4.5). Serumkalciumpåslag skall kontrolleras och hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med zoledronsyra inleds. Patienter skall erhålla adekvant tillägg av kalcium och vitamin D.

Natrium

Zoledronsyra medac innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I kliniska studier har zoledronsyra administrerats samtidigt med vanligt förekommande cytostatika, diuretika, antibiotika och analgetika utan att interaktioner av klinisk betydelse har uppträtt. Zoledronsyra uppvisar ingen märkbar bindning till plasmaproteiner och inhiberar inte humana P450-enzymerna *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 serumkalciumpåslag under längre perioder än nödvändigt (se avsnitt 4.4).

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

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

Försiktighet ska iakttas när zoledronsyra administreras med antiangiogena läkemedel eftersom en ökad incidens av osteonekros i 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. Zoledronsyra ska inte användas under graviditet. Kvinnor i fertil ålder bör avrådas från att bli gravida.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

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

Följande är de viktiga identifierade riskerna med zoledronsyra inom de godkända indikationerna: Nedsatt njurfunktion, osteonekros i käken, akutfasreaktion, hypokalcemi, förmaksflimmer, anafylaxi, interstitiell lungsjukdom. Frekvenserna för var och en av dessa identifierade risker visas i tabell 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).

Blodet och lymfsystemet	Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	Anemi Trombocytopeni, leukopeni Pancytopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga: Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner Angioneurotiska ödem
Psykiska störningar	Mindre vanliga: Sällsynta:	Oro, sömnstörningar Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: Mindre vanliga: Mycket sällsynta:	Huvudvärk Yrsel, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, darrningar, somnolens Konvulsioner, hypestesi och tetani (sekundärt till hypokalcemi)
Ögon	Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:	Konjunktivit Dimsyn, sklerit och orbital inflammation Uveit Episklerit
Hjärtat	Mindre vanliga: Sällsynta:	Hypertoni, hypotoni, förmaksflimmer, hypotension ledande till synkope eller cirkulationskollaps Bradykardi, hjärtarytmi (sekundärt till hypokalcemi)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga: Sällsynta:	Dyspné, hosta, bronkkonstriktion 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, myalgi, artralgi, 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
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:	Hypofosfatemi
Vanliga:	Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi
Mindre vanliga:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivning av vissa biverkningar

Nedsatt njurfunktion

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

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, såsom Zoledronsyra medac (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 treårig, randomiserad, dubbel-blind, kontrollerad studie som utvärderade effekten och säkerheten av zoledronsyra 5 mg en gång årligen jämfört med placebo vid behandling av postmenopausal osteoporos (PMO), var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av

3 852) hos patienter som fick zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer rapporterats som allvarlig biverkan var 1,3 % (51 av 3 862) och 0,6 % (22 av 3 852) hos patienter som fick zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Obalansen som observerades i denna studie har inte observerats i andra studier med zoledronsyra, inklusive de med zoledronsyra 4 mg var 3:e till 4:e vecka hos onkologipatienter. Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer i denna enskilda studie är okänd.

Akutfasreaktion

Denna biverkan består av en samling av symtom som inkluderar feber, myalgi, huvudvärk, smärta i extremiteter, illamående, kräkningar, diarré, artralgi och artrit med påföljande ledsvullnad. Tillslagstiden är ≤ 3 dagar efter infusion av zoledronsyra och reaktionen refereras också genom användning av termerna ”influensaliknande” eller ”post-dos” symtom.

Atypiska femurfrakturer

Efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats (frekvens: sällsynt):
Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning).

Hypokalcemirelaterade biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Bisfosfonaternas selektiva effekt på benvävnad grundar sig på deras höga affinitet till mineraliserat ben, men den exakta molekylära mekanism som leder till hämningen av osteoklastaktiviteten är

fortfarande inte klarlagd. I långtidsstudier på djur hämmar zoledronsyra benresorptionen utan att ha någon negativ inverkan på benvävnadens bildning, mineralisering eller mekaniska egenskaper.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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 skelettmorbiditykvoten. 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)

	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	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: Effektnyttresultat (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 SRE. Analys av multipla händelser avslöjade en signifikant riskreduktion på 16 % hos patienter som behandlades med zoledronsyra 4 mg jämfört med patienter som erhöll pamidronat. Effektnyttresultaten summeras i tabell 5.

Tabell 5: Effekteresultat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)

	<u>Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålbehandling av benvävnad</u>	
	Zoledron-syra 4 mg	Pami-dronat 90 mg	Zoledron-syra 4 mg	Pami-dronat 90 mg	Zoledron-syra 4 mg	Pami-dronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andelen patienter med SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-värde	0,198		0,653		0,037	
Mediantid till SRE (dagar)	376	356	NR	714	NR	NR
p-värde	0,151		0,672		0,026	
Incidensen av SRE per patient	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-värde	0,084		0,614		0,015	
Riskreduktion av förekomsten av multipla händelser** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,030		NA		NA	

* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

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

NR Ej uppnådd

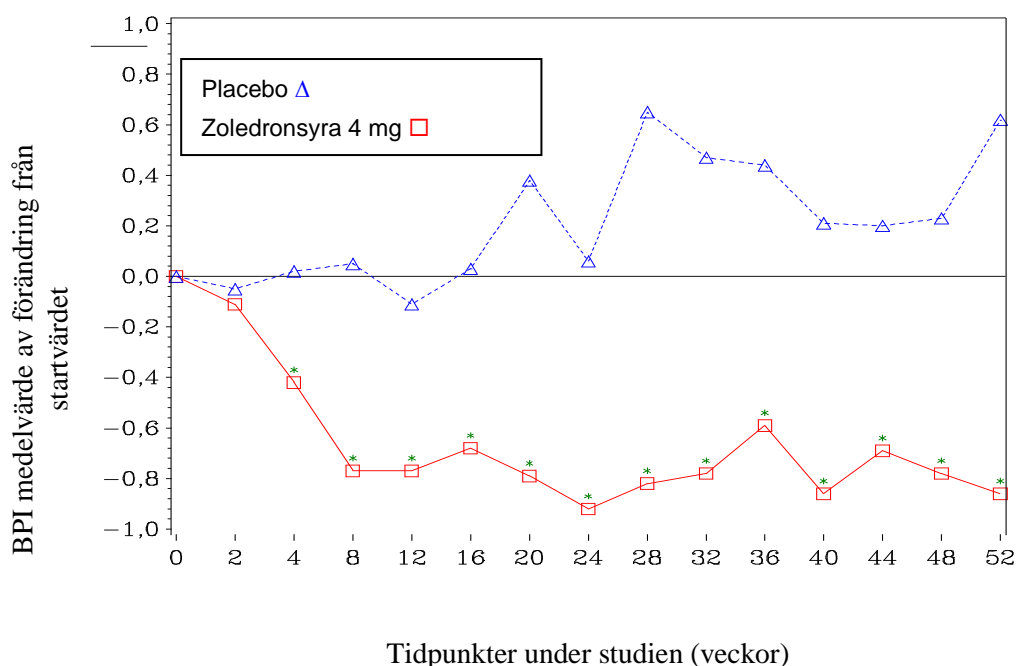
NA Ej tillämplig

Zoledronsyra 4 mg studerades också i en dubbel-blind, randomiserad, placebo-kontrollerad prövning med 228 patienter med dokumenterade skelettmetastaser från bröstcancer för att värdera effekten av 4 mg zoledronsyra vid skelettrelaterade händelser (SRE)-kvoten, beräknad som det totala antalet SRE (exkluderande hyperkalcemi 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 den zoledronsyra-behandlade gruppen och placebogruppen.

SRE-kvoten (händelser/person/år) var 0,628 för zoledronsyra och 1,096 för placebo. Andelen patienter med åtminstone en SRE (förutom hyperkalcemi) var 29,8 % i den zoledronsyra-behandlade gruppen jämfört med 49,6 % i placebogruppen (p=0,003). Mediantiden till början av första SRE nåddes inte i den zoledronsyra-behandlade gruppen vid slutet av studien och denna var signifikant förlängd jämfört med i placebogruppen (p=0,007). Zoledronsyra 4 mg minskade risken för SRE med 41 % i en analys av multipla händelser (relativa risken =0,59, p=0,019) jämfört med placebo.

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

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



CZOL446EUS122/SWOG-studien

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

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

Kliniska studieresultat vid behandling av TIH

Kliniska studier av tumörinducerad hyperkalcemi (TIH) visade att effekten av zoledronsyra karakteriseras av en minskning av kalcium i serum och av utsöndringen av kalcium i urinen. I dosfinnande fas I-studier av patienter med mild till måttligt 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 mot 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 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.

	<u>Dag 4</u>	<u>Dag 7</u>	<u>Dag 10</u>
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 fram till 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 8 mg zoledronsyra. 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 åldern 1 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 på 0,35 mg) var tredje månad och patienterna från åldern 3 till 17 år erhöll 0,05 mg/kg zoledronsyra (till en maximal engångsdos på 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. Den totala incidensen av frakturer var dock jämförbar 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 ($\geq 1/1000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 7: Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta¹

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

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

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensprodukten som innehåller zoledronsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av tumörinducerad hyperkalcemi och förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser (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.

Distribution

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.

Eliminering

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 ackumulering av zoledronsyra i plasma efter flergångsdoser av zoledronsyra givet var tjugoåttonde dag. Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns 39 ± 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.

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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).

Pediatrika patienter

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuttoxicitet

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

Subkronisk och kronisk toxicitet

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

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

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

Reproduktionstoxicitet

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

Mutagenicitet och karcinogen potential

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Natriumcitrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska: 3 år.

Efter första öppnandet: Kemisk och fysisk bruksstabilitet har påvisats för 4 dagar vid 2–8 °C och 25 °C.

Kemisk och fysisk bruksstabilitet har påvisats för glasflaskor, infusions slangar och infusionspåsar av polyeten, polyvinylklorid och polypropylen (förfyllda med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 50 mg/ml (5 %) vikt/volympcent glukoslösning) i 96 timmar vid 2–8 °C och 25 °C.

Efter första öppnandet och spädning: Ur mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omgående. Om användning inte sker omgående, är förvaringstider och förvaringsvillkoren innan administrering användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C såvida inte spädningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgad flaska av glas av typ I med en halobutylgummipropp belagd med fluorpolymer och en en flip-off-kapsyl av aluminium.

Varje injektionsflaska innehåller 100 ml lösning.

Zoledronsyra medac tillhandahålls i förpackningar med 1 flaska eller multiförpackningar med 4 kartonger som innehåller en flaska vardera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ytterligare information om hantering av Zoledronsyra medac 4 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, inklusive riktlinjer för beredning av reducerade doser vid användning av flaska med färdigspädd Zoledronsyra medac, finns i avsnitt 4.2.

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

Endast klar lösning fri från partiklar och missfärgning ska användas.

Hälso- och sjukvårdspersonal tillråds att inte kassera oanvänd Zoledronsyra medac via avloppssystemet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/779/004

EU/1/12/779/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03 augusti 2012.

Datum för den senaste förnyelsen: 28 april 2017.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/2020

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