

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre Fresenius Kabi 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 4 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hver ml konsentrat inneholder 0,8 mg zoledronsyre (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologiske frakturer, ryggmargskompresjon, ved bestråling eller kirurgisk behandling av skjelettet, eller tumorindusert hyperkalsemi) hos voksne pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet.
- Behandling av voksne pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zoledronsyre Fresenius Kabi skal kun forskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater.

Pasienter som behandles med Zoledronsyre Fresenius Kabi skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

Dosering

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet

Voksne og eldre

Anbefalt dose til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet er 4 mg zoledronsyre hver 3. til 4. uke.

Pasienter bør også få peroralt kalsiumtilskudd på 500 mg og 400 IE vitamin D daglig.

Ved avgjørelsen om å behandle pasienter med skjelettmetastaser til forebygging av skjelettrelaterte hendelser, bør det tas i betraktning at behandlingseffekten inntreffer først etter 2-3 måneder.

Behandling av TIH

Voksne og eldre

Anbefalt dose ved hyperkalsemi (albuminkorrigert serumkalsium $\geq 12,0$ mg/dl eller $3,0$ mmol/l) er en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

TIH:

Behandling med Zoledronsyre Fresenius Kabi hos TIH-pasienter som også har alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør kun vurderes etter en nytte-/risikovurdering av behandlingen. I kliniske studier ble pasienter med serumkreatinin > 400 mikromol/l eller $> 4,5$ mg/dl ekskludert. Dosejustering er ikke nødvendig hos TIH-pasienter med serumkreatinin < 400 mikromol/l eller $< 4,5$ mg/dl (se pkt. 4.4).

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet:

Serumkreatinin og kreatininclearance (CL_{Cr}) bør bestemmes når behandling med Zoledronsyre Fresenius Kabi initieres hos pasienter med multippelt myelom eller metastatiske skjelettlesjoner fra solide tumorer. CL_{Cr} beregnes ut fra serumkreatinin ved å bruke Cockcroft-Gault-formelen. Zoledronsyre Fresenius Kabi anbefales ikke til pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er i denne gruppen definert som $CL_{Cr} < 30$ ml/minutt. I kliniske studier med zoledronsyre ble pasienter med serumkreatinin > 265 mikromol/l eller $> 3,0$ mg/dl ekskludert.

Følgende dose av Zoledronsyre Fresenius Kabi anbefales hos pasienter med skjelettmetastaser og som samtidig har lett til moderat nedsatt nyrefunksjon før behandlingen initieres, som er definert som CL_{Cr} 30 – 60 ml/min hos denne populasjonen (se også pkt. 4.4):

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/min)	Zoledronsyre Fresenius Kabi Anbefalt dose*
> 60	$4,0$ mg zoledronsyre
$50 - 60$	$3,5$ mg* zoledronsyre
$40 - 49$	$3,3$ mg* zoledronsyre
$30 - 39$	$3,0$ mg* zoledronsyre

*Doser er beregnet ut fra ønsket AUC på $0,66$ (mg $\times$ timer/l) ($CL_{Cr}=75$ ml/min). De lavere dosene som er anbefalt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, forventes å gi samme AUC som er observert hos pasienter med kreatininclearance på 75 ml/min.

Etter at behandling er initiert bør serumkreatinin måles før hver dose med zoledronsyre, og behandlingen bør holdes tilbake hvis nyrefunksjonen forverres. I de kliniske studiene ble forverring av nyrefunksjonen definert som følger:

- Hos pasienter med normal serumkreatinin ved behandlingsstart ($< 1,4$ mg/dl eller < 124 mikromol/l), en økning på $0,5$ mg/dl eller 44 mikromol/l.
- Hos pasienter med unormal serumkreatinin ved behandlingsstart ($> 1,4$ mg/dl eller > 124 mikromol/l), en økning på $1,0$ mg/dl eller 88 mikromol/l.

Kun når kreatininnivåene gikk tilbake og lå innenfor 10% av verdien ved behandlingsstart, ble zoledronsyrebehandlingen gjenopptatt i de kliniske studiene (se pkt. 4.4). Behandling med Zoledronsyre Fresenius Kabi bør gjenopptas med samme dose som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zoledronsyre Fresenius Kabi hos barn i alderen 1 – 17 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zoledronsyre Fresenius Kabi 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, ytterligere fortynnet i 100 ml (se pkt. 6.6), skal gis som én enkelt intravenøs infusjon over minst 20 minutter.

Redusert dosering av Zoledronsyre Fresenius Kabi anbefales for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se avsnittet “Dosering” over og pkt. 4.4).

Instruksjoner for tilberedning av Zoledronsyre Fresenius Kabi i lavere doser

Trekk opp følgende volum av konsentratet:

- 4,4 ml til dose på 3,5 mg
- 4,1 ml til dose på 3,3 mg
- 3,8 ml til dose på 3,0 mg

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt 6.6. Den opptrukne mengden av konsentratet må fortynnes ytterligere i 100 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning. Dosen må gis som én enkelt intravenøs infusjon over minst 20 minutter.

Zoledronsyre Fresenius Kabi må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder divalente kationer, som f.eks. Ringer-laktatoppløsning, og skal administreres som én enkelt intravenøs infusjon i en separat infusjonsslange.

Pasientene må være godt hydrerte før og etter administrering av Zoledronsyre Fresenius Kabi.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre bisfosfonater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Før administrering av Zoledronsyre Fresenius Kabi må pasientene vurderes for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.

Overhydrering bør unngås hos pasienter med risiko for hjertesvikt.

Standard hyperkalsemirelaterte metabolske parametre, som serumnivået av kalsium, fosfat og magnesium, bør overvåkes nøye etter oppstart av behandling med Zoledronsyre Fresenius Kabi. Dersom hypokalsemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi oppstår, kan det være nødvendig med tilleggsbehandling i en kort periode. Pasienter med ubehandlet hyperkalsemi har vanligvis en viss grad av nedsatt nyrefunksjon, og nøye overvåking av nyrefunksjonen bør derfor vurderes.

Det finnes andre legemidler med virkestoffet zoledronsyre tilgjengelig for osteoporoseindikasjoner og behandling av Pagets beinsykdom. Pasienter som behandles med Zoledronsyre Fresenius Kabi bør ikke samtidig behandles med andre legemidler som inneholder zoledronsyre eller noen andre bisfosfonater, da effekten av å kombinere disse legemidlene ikke er kjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med TIH og tegn på forverring av nyrefunksjonen bør det vurderes nøye hvorvidt den potensielle fordelene av behandling med Zoledronsyre Fresenius Kabi oppveier risikoen.

Ved avgjørelsen om å behandle pasienter med skjelettmetastaser for forebygging av skjelettrelaterte hendelser, bør det tas i betraktning at behandlingseffekten inntreffer først etter 2-3 måneder.

Zoledronsyre brukt som angitt i pkt 4.1 og 4.2, er blitt forbundet med tilfeller av nedsatt nyrefunksjon. Faktorer som kan øke risikoen for forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, gjentatte behandlinger med Zoledronsyre Fresenius Kabi og andre bisfosfonater, samt bruk av andre nyretoksiske legemidler. Utvikling av nyreskade assosiert med bruk av zoledronsyre er mulig relatert til høy maksimal plasmakonsentrasjon som øker den intracellulære konsentrasjonen av zoledronsyre og risikoen for cellulær skade. Selv om risikoen reduseres ved å administrere 4 mg zoledronsyre over 20 minutter, kan forverring av nyrefunksjonen fortsatt forekomme. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling til nyresvikt og dialyse er rapportert hos pasienter etter den første dosen eller etter én enkelt dose på 4 mg zoledronsyre. Økning i serumkreatinin kan også forekomme hos noen pasienter ved kronisk administrering av zoledronsyre i anbefalte doser til forebygging av skjelettrelaterte hendelser, men mindre hyppig.

Pasientenes serumkreatininnivå bør bestemmes før hver dose med Zoledronsyre Fresenius Kabi. Hos pasienter med skjelettmetastaser og lett til moderat nedsatt nyrefunksjon anbefales behandlingsstart med lavere doser av Zoledronsyre Fresenius Kabi. Hos pasienter som viser tegn til forverring av nyrefunksjonen under behandlingen, bør behandling med Zoledronsyre Fresenius Kabi holdes tilbake. Behandling med Zoledronsyre Fresenius Kabi bør kun gjenopptas når serumkreatinin igjen er innenfor 10 % av verdien ved behandlingsstart. Behandling med Zoledronsyre Fresenius Kabi bør gjenopptas med den samme dosen som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

Bruk av Zoledronsyre Fresenius Kabi er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Dette på grunn av den potensielle innvirkningen zoledronsyre har på nyrefunksjonen, mangel på kliniske sikkerhetsdata hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (i kliniske studier definert som serumkreatinin ≥ 400 mikromol/l eller $\geq 4,5$ mg/dl hos pasienter med TIH og ≥ 265 mikromol/l eller $\geq 3,0$ mg/dl hos pasienter med kreft og skjelettmetastaser) og kun begrensede farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Det kan ikke gis spesifikke anbefalinger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, da kun begrensede kliniske data er tilgjengelig for denne pasientgruppen.

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven

Sjeldne tilfeller av osteonekrose i kjeven (ONJ) er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter som får Zoledronsyre Fresenius Kabi.

Hos pasienter med åpne bløtvevslesjoner i munnen bør behandlingsstart eller et nytt behandlingsforløp utsettes, med unntak av medisinske nødstilfeller.

Før behandlingen med bisfosfonater startes, anbefales en passende tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør tas i betraktning ved vurdering av individuell risiko for utvikling av ONJ:

- Potens av bisfosfonater (høyere risiko for høypotente preparater), administrasjonsmåte (høyere risiko ved parenteral administrasjon) og kumulativ dose av bisfosfonater
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidige behandlinger: kjemoterapi, angiogenesehemmere (se pkt. 4.5), strålebehandling mot hode og nakke, kortikosteroider

- Tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasive tannbehandlinger (f.eks. tanntrekking) og dårlig tilpasset protese

Ved behandling med Zoledronsyre Fresenius Kabi bør alle pasienter oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessig tannlegesjekk, og umiddelbart rapportere om eventuelle orale symptomer som dental mobilitet, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller væsker.

Invasiv tannbehandling bør kun utføres etter nøye vurdering under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling. Tannkirurgi kan forverre situasjonen hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven mens de behandles med bisfosfonater. Hos pasienter der tannbehandling er nødvendig foreligger det ingen data som antyder at seponering av bisfosfonatet reduserer risikoen for osteonekrose i kjeven.

Behandlingsplanen til pasienter som utvikler ONJ bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i ONJ.

Midlertidig seponering av zoledronsyrebehandlingen bør vurderes inntil tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er mulig.

Osteonekrose i andre anatomiske steder

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon. I tillegg har det vært sporadiske rapporter om osteonekrose andre steder, inkludert hofte og lårbein, overveiende hos voksne kreftpasienter behandlet med zoledronsyre.

Muskel- og skjelettsmerter

Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige, og i enkelte tilfeller funksjonsnedsettende smerter i skjelett, ledd og/eller i muskler hos pasienter som fikk zoledronsyre i henhold til pkt. 4.1 og 4.2. Slike rapporter har imidlertid vært sjeldne. Tiden til symptomene inntraff varierte fra én dag til flere måneder etter behandlingsstart. De fleste pasientene opplevde lindring av symptomene etter at behandlingen ble avsluttet. En undergruppe fikk tilbakefall av symptomer når de gjenopptok behandlingen med zoledronsyre eller et annet bisfosfonat.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrokantære frakturer og atypiske diafysefrakturer i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, hovedsakelig hos pasienter som får langtidsbehandling mot osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå langs hele lårbeinet, fra rett under den lille lårbeinsknoten til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene oppstår etter lite eller intet forutgående traume, og noen pasienter får lår- eller lyskesmerter som ofte vises på røntgenbilder som tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de diagnostiseres med fullstendig lårbeinsbrudd. Frakturene er ofte bilaterale, og derfor bør lårbeinet på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt fraktur i lårbeinsskaftet. Dårlig heling av disse frakturene er også rapportert. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter ved mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet bør vurderes, inntil det foreligger en evaluering av pasienten basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofte eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et delvis lårbeinsbrudd.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som “natriumfritt.”

Hypokalsemi

Hypokalsemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med zoledronsyre. Hjerterytmie og nevrologiske bivirkninger (inkludert kramper, hypoestesi og tetani) har blitt rapportert, sekundært til tilfeller av alvorlig hypokalsemi. Tilfeller av alvorlig hypokalsemi som krevde sykehusinnleggelse har blitt rapportert. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales når Zoledronsyre Fresenius Kabi gis sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypokalsemi, ettersom de kan ha en synergistisk effekt som fører til alvorlig hypokalsemi (se pkt. 4.5). Serumkalsium skal måles, og hypokalsemi må korrigeres før behandling med Zoledronsyre Fresenius Kabi innledes. Pasientene skal få adekvat tilskudd av kalsium og vitamin D.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I kliniske studier har zoledronsyre, brukt som beskrevet i pkt. 4.1 og pkt. 4.2, blitt gitt samtidig med vanlig brukte legemidler mot kreft, diuretika, antibiotika og analgetika uten at det oppsto tilsynelatende kliniske interaksjoner. Zoledronsyre viser ingen vesentlig binding til plasmaproteiner og hemmer ikke humane P450-enzymene *in vitro* (se pkt. 5.2), men ingen formelle kliniske interaksjonsstudier er utført.

Forsiktighet anbefales når bisfosfonater gis sammen med aminoglykosider, kalsitonin eller loop-diuretika, da disse legemidlene kan ha en additiv effekt som resulterer i et lavere serumkalsiumnivå i lengre perioder enn ønskelig (se pkt. 4.4).

Forsiktighet er påkrevet når Zoledronsyre Fresenius Kabi brukes sammen med andre potensielt nyretoksiske legemidler. En bør også være oppmerksom på mulig utvikling av hypomagnesemi under behandlingen.

Hos pasienter med multippelt myelom kan risikoen for nedsatt nyrefunksjon øke når Zoledronsyre Fresenius Kabi brukes i kombinasjon med talidomid.

Forsiktighet skal utvises når Zoledronsyre gis sammen med antiangiogene legemidler, da en økt forekomst av ONJ er sett hos pasienter behandlet med disse legemidlene samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen relevante data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Zoledronsyre Fresenius Kabi skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner skal rådes til å unngå graviditet.

Amming

Det er ukjent om zoledronsyre utskilles i morsmelk hos mennesker. Zoledronsyre Fresenius Kabi er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Zoledronsyre ble undersøkt hos rotter med tanke på potensielt uønskede effekter på fertilitet hos foreldre og F1-generasjon. Dette resulterte i forsterkede farmakologiske effekter, vurdert å være relatert til preparatets hemming av skjelettets kalsiummetabolisme, noe som førte til hypokalsemi rundt fødsel, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystoki og tidlig avslutning av studien. Disse resultatene forhindret derfor et endelig svar på hvilken effekt zoledronsyre har på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet og somnolens kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Zoledronsyre Fresenius Kabi ved bilkjøring og bruk av

maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

En akuttfasereaksjon er hyppig rapportert i løpet av 3 dager etter administrering av zoledronsyre, brukt som angitt i pkt. 4.1 og pkt. 4.2. Symptomene omfatter skjelettsmerter, feber, tretthet, artralgi, myalgi, stivhet og artritt med påfølgende hevelse i leddene. Disse symptomene går vanligvis over i løpet av få dager (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

Viktige identifiserte risikoer ved bruk av zoledronsyre ved godkjent indikasjon er:

Nedsatt nyrefunksjon, osteonekrose i kjeven, akuttfasereaksjon, hypokalsemi, atrieflimmer, anafylaksi, interstitiell lungesykdom. Hyppigheten for hver av disse identifiserte risikoene er vist i tabell 1.

Bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger, listet i tabell 1, er samlet fra kliniske studier og rapporter etter markedsføring, hovedsakelig etter kronisk behandling med 4 mg zoledronsyre:

Tabell 1

Bivirkningene er angitt etter frekvens, der de hyppigste er angitt først, ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	Anemi
Mindre vanlige:	Trombocytopeni, leukopeni
Sjeldne:	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	Overfølsomhetsreaksjon
Sjeldne:	Angionevrotisk ødem
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Angst, søvnforstyrrelser
Sjeldne:	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet, parestesi, dysgeusi, hypoestesi, hyperestesi, tremor, somnolens
Svært sjeldne	Kramper, hypoestesi og tetani (sekundært til hypokalsemi)
Øyesykdommer	
Vanlige:	Konjunktivitt
Mindre vanlige:	Tåkesyn, skleritt og orbital betennelse
Sjeldne:	Uveitt
Svært sjeldne:	Episkleritt
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Hypertensjon, hypotensjon, atrieflimmer, hypotensjon

	som fører til synkope eller sirkulasjonskollaps
Sjeldne:	Bradykardi, hjertearytmi (sekundært til hypokalsemi)
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste, bronkokonstriksjon
Sjeldne:	Interstitiell lungesykdom
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige:	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt
Mindre vanlige:	Diaré, forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi, stomatitt, munntørhet
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Mindre vanlige:	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makuløst utslett), økt svetting
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige:	Skjelettsmerter, myalgi, artralgi, generelle smerter
Mindre vanlige:	Muskelkramper, osteonekrose i kjeven
Svært sjeldne	Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater) og andre anatomiske steder inkludert lårbein og hofte
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri
Sjeldne:	Ervervet Fanconi syndrom
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige:	Feber, influensalignende syndrom (inkludert tretthet, frysninger, malaise og rødme)
Mindre vanlige:	Asteni, perifert ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, irritasjon, hevelse, indurasjon), brystsmerter, vektøkning, anafylaktisk reaksjon/sjokk, urtikaria
Sjeldne:	Artritt og hevelse i ledd som et symptom på en akuttfasereaksjon
<i>Undersøkelser</i>	
Svært vanlige:	Hypofosfatem
Vanlige:	Økt kreatinin og urea i blodet, hypokalsemi
Mindre vanlige:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sjeldne:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre, brukt som angitt i pkt. 4.1 og 4.2, har blitt forbundet med rapporter om nedsatt nyrefunksjon. Det er gjort en samlet analyse av sikkerhetsdata fra registreringsstudier ved bruk av zoledronsyre til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet. Analysen viste at hyppigheten av bivirkninger med nedsatt nyrefunksjon som er relatert til zoledronsyre var som følger: multipelt myelom (3,2 %), prostatakreft (3,1 %),

brystkreft (4,3 %), lungetumorer og andre solide tumorer (3,2 %). Faktorer som kan øke risikoen for forverring av nyrefunksjonen omfatter dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, gjentatte behandlinger med zoledronsyre eller andre bisfosfonater, og samtidig bruk av nyretoksiske legemidler eller bruk av kortere infusjonstid enn det som er anbefalt per i dag. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling av nyresvikt og dialyse er rapportert hos pasienter etter første dose eller etter en enkeltdose med 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med legemidler som hemmer beinresorpsjon, slik som Zoledronsyre Fresenius Kabi (se pkt. 4.4). Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi og kortikosteroider og viste tegn på lokal infeksjon, inkludert osteomyelitt. De fleste tilfellene er rapportert hos kreftpasienter etter tanntrekking eller annen tannkirurgi.

Atrieflimmer

I en 3-årig, randomisert, dobbeltblindet, kontrollert studie som evaluerte effekt og sikkerhet av 5 mg zoledronsyre gitt én gang årlig versus placebo ved behandling av postmenopausal osteoporose (PMO), var total forekomst av atrieflimmer på 2,5 % (96 av 3862) og 1,9 % (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Hyppigheten av alvorlige bivirkninger i form av atrieflimmer var 1,3 % (51 av 3862) og 0,6 % (22 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Ubalansen observert i denne studien er ikke observert i andre kliniske studier med zoledronsyre, inkludert de med 4 mg zoledronsyre gitt til kreftpasienter hver 3. til 4. uke. Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer i denne ene kliniske studien er ikke kjent.

Akuttfasereaksjon

Denne bivirkningen omfatter en rekke symptomer som inkluderer feber, myalgi, hodepine, smerter i ekstremitetene, kvalme, oppkast, diaré, artralgi og artritt med påfølgende hevelse i ledd. Symptomene starter ≤ 3 dager etter infusjon av zoledronsyre (brukt som angitt i pkt. 4.1 og pkt. 4.2), og reaksjonen omtales også som “influenzalignende” eller “post-dose”-symptomer.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Etter markedsføring er følgende bivirkninger rapportert (frekvens sjelden): Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet (klassebivirkning for bisfosfonater).

Bivirkninger relatert til hypokalsemi

Hypokalsemi er identifisert som en betydelig risiko med zoledronsyre for de godkjente indikasjonene. En gjennomgang av data fra både kliniske studier og tilfeller etter markedsføring gir tilstrekkelige bevis for en sammenheng mellom zoledronsyrebehandling, den rapporterte hendelsen hypokalsemi og den sekundære utviklingen av hjertearytmi. Videre er det bevis for en sammenheng mellom hypokalsemi og sekundære nevrologiske hendelser rapportert i disse tilfellene, inkludert: kramper, hypoestesi og tetani (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med akutt overdosering med zoledronsyre. Det er rapportert feilbruk av zoledronsyre med doser på inntil 48 mg. Pasienter som har fått høyere doser enn anbefalt (se pkt. 4.2) bør overvåkes nøye, fordi nedsatt nyrefunksjon (inkludert nyresvikt) og unormaliteter i serumelektrolytter (inkludert kalsium, fosfat og magnesium) er observert. Ved hypokalsemi bør

infusjon av kalsiumglukonat gis når det er klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med effekt på beinstruktur og mineralisering, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A08

Zoledronsyre tilhører klassen bisfosfonater og virker hovedsakelig på skjelett. Det er en hemmer av osteoklastisk beinresorpsjon.

Bisfosfonatenes selektive effekt på skjelettet er basert på deres høye affinitet til mineralisert bein, men den nøyaktige molekylære mekanismen som fører til hemming av osteoklastisk aktivitet er fortsatt uklar. I langtids dyrestudier hemmer zoledronsyre beinresorpsjon uten skadelig effekt på beindannelse, mineralisering eller skjelettets mekaniske egenskaper.

I tillegg til å være en potent hemmer av beinresorpsjon, har zoledronsyre også flere antitumoregenskaper som kan bidra til dens samlede effekt i behandling av metastatisk skjelettsykdom. Følgende egenskaper er vist i prekliniske studier:

- *In vivo*: Hemming av osteoklastisk beinresorpsjon som endrer mikromiljøet i beinmargen og gjør det mindre egnet for kreftcellenes vekst, antiangiogen aktivitet og smertestillende aktivitet.
- *In vitro*: Hemming av osteoblastisk proliferasjon, direkte cytostatisk og proapoptotisk aktivitet på kreftcellene, synergistisk cytostatisk effekt med andre legemidler mot kreft, aktivitet som hindrer adhesjon/invasjon.

Resultater fra kliniske studier ved forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet

Den første randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien sammenlignet 4 mg zoledronsyre med placebo med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med prostatakreft. Zoledronsyre 4 mg viste en signifikant reduksjon i andelen pasienter som opplevde minst én skjelettrelatert hendelse, forsinket mediantid til den første skjelettrelaterte hendelsen med > 5 måneder og reduserte den årlige insidensen av hendelser per pasient, skjelettmorbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 36 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser hos gruppen som fikk 4 mg zoledronsyre sammenlignet med placebo. Pasienter som fikk 4 mg zoledronsyre rapporterte mindre økning i smerter sammenlignet med pasientene som fikk placebo, og disse forskjellene var signifikante ved 3, 9, 21 og 24 måneder. Av pasientene som fikk 4 mg zoledronsyre var det færre som fikk patologiske frakturer. Behandlingseffekten var mindre uttalt hos pasienter med blastiske lesjoner. Effekresultater er vist i tabell 2.

I en annen studie, som inkluderte andre solide tumorer enn bryst- eller prostatakreft, viste 4 mg zoledronsyre en signifikant reduksjon av andelen pasienter med en skjelettrelatert hendelse, utsatte mediantiden til den første skjelettrelaterte hendelsen med > 2 måneder og reduserte skjelettmorbiditetsraten. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 30,7 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i gruppen som fikk 4 mg zoledronsyre sammenlignet med placebo. Effekresultater er vist i tabell 3.

Tabell 2: Effekresultater (pasienter med prostatakreft som fikk hormonbehandling)

	Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)		Frakturer*		Strålebehandling av skjelettet	
	Zoledronsyre 4 mg	Placebo	Zoledronsyre 4 mg	Placebo	Zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andel pasienter	38	49	17	25	26	33

med skjelettrelaterte hendelser (%)						
p-verdi	0,028		0,052		0,119	
Mediantid til skjelettrelatert hendelse (dager)	488	321	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd	640
p-verdi	0,009		0,020		0,055	
Skjelettmorbiditets-rate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-verdi	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduksjon av multiple hendelser** (%)	36	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,002		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Tabell 3: Effekteresultater (andre solide tumorer enn bryst- eller prostatakrefte)

	Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)		Frakturer*		Strålebehandling av skjelettet	
	Zoledronsyre 4 mg	Placebo	Zoledronsyre 4 mg	Placebo	Zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	39	48	16	22	29	34
p-verdi	0,039		0,064		0,173	
Mediantid til skjelettrelatert hendelse (dager)	236	155	Ikke nådd	Ikke nådd	424	307
p-verdi	0,009		0,020		0,079	
Skjelettmorbiditets-rate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-verdi	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduksjon av multiple hendelser** (%)	30,7	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,003		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

I en tredje, randomisert, dobbeltblindet, fase III-studie ble 4 mg zoledronsyre eller 90 mg pamidronat gitt hver 3. til 4. uke sammenlignet hos pasienter med multippelt myelom eller brystkreft med minst én skjelettlesjon. Resultatene viste at 4 mg zoledronsyre hadde sammenlignbar effekt med 90 mg pamidronat med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser. Analyser av multiple hendelser viste en signifikant risikoreduksjon på 16 % hos pasienter som ble behandlet med 4 mg zoledronsyre sammenlignet med pasienter som ble behandlet med pamidronat. Effekteresultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4: Effekteresultater (pasienter med brystkreft og multippelt myelom)

	Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)		Frakturer*		Strålebehandling av skjelettet	
	Zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg	Zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg	Zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg

N	561	555	561	555	561	555
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	48	52	37	39	19	24
p-verdi	0,198		0,653		0,037	
Mediantid til skjelettrelatert hendelse (dager)	376	356	Ikke nådd	714	Ikke nådd	Ikke nådd
p-verdi	0,151		0,672		0,026	
Skjelettmorbiditets-rate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-verdi	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduksjon av multiple hendelser** (%)	16	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,030		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

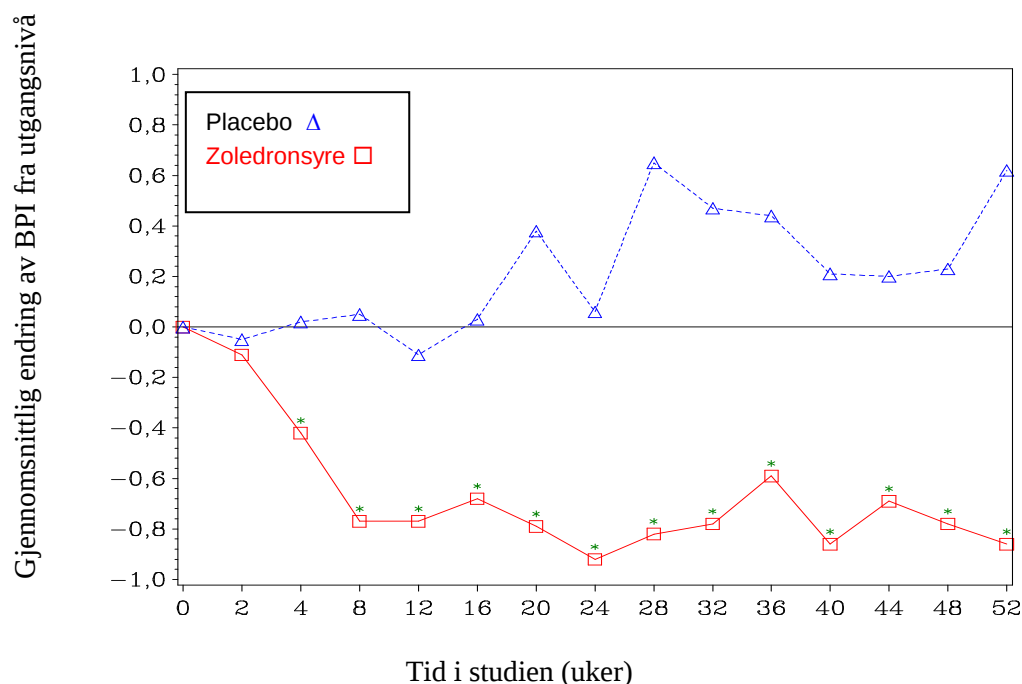
** Gjelder alle skjeletthendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Zoledronsyre 4 mg ble også undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos 228 pasienter med påviste skjelettmetastaser fra brystkreft. Hensikten var å evaluere effekten av 4 mg zoledronsyre på forekomsten av skjelettrelaterte hendelser per tid, beregnet som totalt antall skjelettrelaterte hendelser (med unntak av hyperkalsemi og justert for tidligere frakturer) delt på den totale risikoperioden. Pasientene fikk enten 4 mg zoledronsyre eller placebo hver 4. uke i ett år. Pasientene ble likt fordelt mellom zoledronsyre- og placebogruppen.

Forekomst av skjelettrelaterte hendelser (tilfeller/personår) var 0,628 for zoledronsyre og 1,096 for placebo. Andelen pasienter med minst én skjelettrelatert hendelse (med unntak av hyperkalsemi) var 29,8 % i zoledronsyregruppen versus 49,6 % i placebogruppen ($p=0,003$). Mediantiden til den første skjelettrelaterte hendelsen var ikke nådd ved studieslutt i zoledronsyregruppen og var signifikant forlenget sammenlignet med placebogruppen ($p=0,007$). I en analyse av multiple hendelser reduserte 4 mg zoledronsyre risikoen for skjelettrelaterte hendelser med 41 % (risikoratio=0,59, $p=0,019$) sammenlignet med placebo.

I zoledronsyregruppen ble det observert statistisk signifikant forbedring i smerte-score (ved bruk av "Brief Pain Inventory", BPI) etter 4 uker og ved alle påfølgende tidspunkter i løpet av studien sammenlignet med placebogruppen (figur 1). Vurdering av smerte for zoledronsyre var konsistent under utgangsnivået, og som følge av denne smertereduksjonen ble det sett en tendens til redusert behov for analgetika.

Figur 1: Gjennomsnittlig forandring i BPI-score fra utgangsnivået. Statistisk signifikante forskjeller ($p < 0,05$) ved sammenligning av behandlingene (4 mg zoledronsyre versus placebo) er markert*



Resultater fra kliniske studier ved behandling av TIH

Kliniske studier av tumorindusert hyperkalsemi (TIH) viste at effekten av zoledronsyre karakteriseres av reduksjoner i serumkalsium og kalsiumutskillelse via urin. I dosebestemmende fase I-studier hos pasienter med lett til moderat tumorindusert hyperkalsemi (TIH), lå de effektive dosene som ble undersøkt i området rundt 1,2-2,5 mg.

For å vurdere effekten av 4 mg zoledronsyre versus 90 mg pamidronat, ble resultatene fra to pivotale multisenterstudier hos pasienter med TIH kombinert i en forhåndsplanlagt analyse. Normalisering av korrigert serumkalsium var raskere ved dag 4 for 8 mg zoledronsyre, og ved dag 7 for både 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater ble observert:

Tabell 5: Andelen pasienter med komplett respons i kombinerte TIH-studier angitt etter dager

	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zoledronsyre 4 mg (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Zoledronsyre 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-verdier sammenlignet med pamidronat.

Mediantiden til normalt kalsiumnivå var 4 dager. Mediantiden til tilbakefall (ny økning i albuminkorrigert serumkalsium $\geq 2,9$ mmol/l) var 30-40 dager hos pasienter behandlet med zoledronsyre versus 17 dager hos de som ble behandlet med 90 mg pamidronat (p-verdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Det var ingen statistiske signifikante forskjeller mellom de to zoledronsyredosene.

I kliniske studier ble 69 pasienter, som enten fikk tilbakefall eller som det var vanskelig å starte behandlingen hos (4 mg og 8 mg zoledronsyre eller 90 mg pamidronat), behandlet på nytt med 8 mg zoledronsyre. Responsraten hos disse pasientene var ca. 52 %. Da disse pasientene kun fikk ny behandling med dosen på 8 mg, finnes det ingen tilgjengelige data som gjør det mulig å sammenligne

med dosen på 4 mg zoledronsyre.

I kliniske studier hos pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH), var den samlede sikkerhetsprofilen for alle de tre behandlingsgruppene (4 mg og 8 mg zoledronsyre og 90 mg pamidronat) tilsvarende både i type og alvorlighetsgrad.

Pediatrisk populasjon

Resultater fra kliniske studier av alvorlig “osteogenesis imperfecta” hos pediatriske pasienter i alderen 1-17 år

Effekt av intravenøs zoledronsyre til behandling av pediatriske pasienter (i alderen 1-17 år) med alvorlig “osteogenesis imperfecta” (type I, III og IV) ble sammenlignet med intravenøs pamidronat i én internasjonal, randomisert, åpen multisenterstudie med henholdsvis 74 og 76 pasienter i hver behandlingsgruppe. Behandlingsperioden i studien var 12 måneder. Før behandlingsperioden var det en 4 til 9 ukers screeningperiode der D-vitamin og kalsiumtilskudd ble tatt i minst 2 uker. I det kliniske programmet fikk pasienter i alderen 1 til < 3 år 0,025 mg/kg zoledronsyre (opptil maksimal enkeltdose på 0,35 mg) hver 3. måned, og pasienter i alderen 3-17 år fikk 0,05 mg/kg zoledronsyre (opptil maksimal enkeltdose på 0,83 mg) hver 3. måned. En forlengelsesstudie ble utført for å undersøke den langsiktige generelle og renale sikkerheten av zoledronsyre gitt én eller to ganger årlig i løpet av den 12 måneder lange forlengelsesfasen. Denne studien inkluderte barn som hadde fullført ett års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudien.

Det primære endepunktet i studien var prosentvis endring fra utgangsnivået i beinmineraltetthet i lumbalregionen (BMD) etter 12 måneders behandling. Estimert behandlingseffekt på BMD var tilsvarende, men studiens design var ikke tilstrekkelig robust til å vise at zoledronsyre ikke har dårligere effekt enn pamidronat. Spesielt på forekomst av frakturer eller smerte var bevisene for effekt mangelfulle. Hos pasienter med alvorlig “osteogenesis imperfecta”, ble bivirkninger som frakturer i lange rørknokler i underekstremitetene rapportert hos ca. 24 % (femur) og 14 % (tibia) av pasientene behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 12 % og 5 % av pasientene behandlet med pamidronat, uavhengig av sykdomstype og årsakssammenheng. Total insidens av frakturer var sammenlignbar for pasienter behandlet med zoledronsyre og pasienter behandlet med pamidronat: 43 % (32/74) vs. 41 % (31/76). Tolkning av risiko for fraktur vanskeliggjøres ved at frakturer er en vanlig hendelse hos pasienter med alvorlig “osteogenesis imperfecta” som en del av sykdommen.

Bivirkninger hos denne pasientgruppen tilsvarte de som tidligere er observert hos voksne med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet (se pkt. 4.8). Bivirkningene er angitt etter frekvens i tabell 6. Følgende konvensjonelle klassifisering er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 6: Bivirkninger observert hos pediatriske pasienter med alvorlig “osteogenesis imperfecta”¹

<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	Hodepine
<i>Hjertesykdommer</i>	
Vanlige:	Takykardi
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Vanlige:	Nasofaryngitt
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme
Vanlige:	Abdominal smerter
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	

Vanlige:	Smerter i ekstremiteter, artralgi, smerter i muskler og skjelett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Feber, tretthet
Vanlige:	Akuttfasereaksjon, smerter
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Hypokalsemi
Vanlige:	Hypofosfatem

¹ Bivirkninger med en hyppighet på < 5 % ble vurdert medisinsk, og det ble vist at disse tilfellene er i overensstemmelse med den veletablerte sikkerhetsprofilen for zoledronsyre brukt som indisert i pkt. 4.1 og pkt. 4.2 (se pkt. 4.8).

Hos pediatrike pasienter med alvorlig "osteogenesis imperfecta", ser det ut som zoledronsyre er forbundet med en uttalt risiko for akuttfasereaksjon, hypokalsemi og uforklarlig takykardi sammenlignet med pamidronat, men denne forskjellen avtok ved gjentatte infusjoner.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanseproduktet som inneholder zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med fremskredne maligniteter som involverer skjelettet (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Doser på 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre gitt som enkle og multiple 5 og 15 minutters infusjoner til 64 pasienter med skjelettmetastaser, ga følgende doseuavhengige farmakokinetiske data.

Etter infusjon av zoledronsyre var igangsatt, økte plasmakonsentrasjonene av zoledronsyre raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon ble oppnådd i slutten av infusjonsperioden, etterfulgt av en rask reduksjon til < 10 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 4 timer og til < 1 % av maksimal plasmakonsentrasjon etter 24 timer. Videre fulgte en lang periode med svært lave konsentrasjoner som ikke oversteg 0,1 % av maksimal plasmakonsentrasjon før den andre infusjonen av zoledronsyre på dag 28.

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en trefasisk prosess: rask bifasisk eliminering fra systemisk sirkulasjon med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer, etterfulgt av en lang eliminasjonsfase med en terminal halveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Det var ingen akkumulering av zoledronsyre i plasma etter multiple doser gitt hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og utskilles i uendret form via nyrene. I løpet av de første 24 timene blir 39 ± 16 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten hovedsakelig er bundet til beinvev. Resten frigis svært langsomt fra beinvevet tilbake til den systemiske sirkulasjonen og utskilles via nyrene. Total clearance fra kroppen er $5,04 \pm 2,5$ l/time, uavhengig av dosen, og upåvirket av kjønn, alder, rase og kroppsvekt. En økning i infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket en 30 % reduksjon i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid. En infusjonstid på 20 minutter gir akseptable maksimal plasmakonsentrasjoner uten økt risiko for renal toksisitet.

Som for andre bisfosfonater, var det stor variasjon mellom pasientene med hensyn til de farmakokinetiske parametrene for zoledronsyre.

Ingen farmakokinetiske data for zoledronsyre er tilgjengelig hos pasienter med hyperkalsemi eller hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Zoledronsyre hemmer ikke humane P450-enzymene *in vitro*, viser

ingen biotransformasjon, og i dyrestudier ble $< 3\%$ av administrert dose gjenfunnet i feces, noe som tyder på at leverfunksjonen ikke har noen relevant rolle i farmakokinetikken til zoledronsyre.

Renal clearance av zoledronsyre var forbundet med kreatininclearance. Renal clearance utgjorde $75 \pm 33\%$ av kreatininclearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/min (i området 22-143 ml/min) hos de 64 kreftpasientene som ble undersøkt. Populasjonsanalyser viste at hos pasienter med kreatininclearance på 20 ml/min (alvorlig nedsatt nyrefunksjon) eller 50 ml/min (moderat nedsatt nyrefunksjon), vil den forventede clearance av zoledronsyre bli henholdsvis 37 % eller 72 %, i forhold til det en pasient med en kreatininclearance på 84 ml/min har. Kun begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).

I en *in vitro* studie viste zoledronsyre lav affinitet til de cellulære komponentene i menneskeblod, med et gjennomsnittlig blod-plasma-konsentrasjonsforhold på 0,59 i et konsentrasjonsområde fra 30 ng/ml til 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindingen er lav, og den ubundne fraksjonen varierer fra 60 % ved 2 ng/ml til 77 % ved 2000 ng/ml zoledronsyre.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Begrensede farmakokinetiske data hos barn med alvorlig “osteogenesis imperfecta” tyder på at farmakokinetikken til zoledronsyre hos barn i alderen 3-17 år er tilsvarende farmakokinetikken hos voksne ved samme dosenivå (mg/kg). Alder, kroppsvekt, kjønn og kreatininclearance ser ikke ut til å ha noen effekt på systemisk eksponering for zoledronsyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Den høyeste ikke-letale intravenøse enkeltdose var 10 mg/kg kroppsvekt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotter.

Subkronisk og kronisk toksisitet

Zoledronsyre ble godt tolerert etter subkutan administrering hos rotter og intravenøs administrering hos hunder i doser på inntil 0,02 mg/kg daglig i 4 uker. Administrering av 0,001 mg/kg/dag subkutan hos rotter og 0,005 mg/kg intravenøst én gang hver 2.-3. dag hos hunder i inntil 52 uker ble også godt tolerert.

Det hyppigste funnet i gjentatte doseringsstudier var økt primær spongiosa i metafysen i lange rørknokler hos dyr i vekst ved nesten alle doser. Dette funnet reflekterer substansens farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Sikkerhetsmarginene for nyrepåvirkning i langtidsstudier med gjentatte parenterale doser hos dyr var små. Men, kumulative nivåer for ingen bivirkninger (“no adverse event levels” NOAELs) i enkeltdosestudier (1,6 mg/kg) og multiple dosestudier i inntil én måned (0,06–0,6 mg/kg/dag), indikerte ingen nyrepåvirkning ved doser som var ekvivalente eller høyere enn den høyeste tilsiktede humane behandlingsdose. Gjentatt langtidsbehandling med doser som innbefattet den høyeste tilsiktede humane behandlingsdose med zoledronsyre, ga toksikologiske effekter i andre organer, inkludert mage-tarm-kanalen, lever, milt og lunger, samt ved injeksjonsstedet.

Reproduksjonstoksitet

Zoledronsyre var teratogen hos rotter ved subkutane doser $\geq 0,2$ mg/kg. Selv om det ikke ble observert teratogen eller føtotoksisk effekt hos kaniner, ble det funnet maternal toksisitet. Dystoki ble observert hos rotter ved den laveste dosen som ble undersøkt (0,01 mg/kg kroppsvekt).

Mutagenisitet og karsinogent potensiale

Zoledronsyre var ikke mutagent i de utførte mutagenisitetstestene, og karsinogenitetstester ga ingen holdepunkter for karsinogenet potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Natriumsitrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

For å unngå mulige uforlikeligheter skal zoledronsyrekonsentrat fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.

Dette legemidlet må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder divalente kationer slik som Ringer-laktatoppløsning, og bør administreres som én enkelt intravenøs oppløsning i en separat infusjonsslange.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter fortynning: Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 2°C-8°C. Av mikrobiologiske årsaker bør den fortynnede infusjonsoppløsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før administrering brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2°C-8°C. Oppløsninger som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av fargeløs plast (polypropylen) lukket med en bromobutylpropp og aluminiumforsegling med "flipp-off" hette.

Pakningene inneholder 1, 4 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering må 5 ml konsentrat fra ett hetteglass eller det konsentratvolumet som tas ut etter behov fortynnes ytterligere med 100 ml kalsiumfri infusjonsvæske (natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning).

Studier med glassflasker samt flere andre typer beholdere produsert av polyvinylklorid, polyetylen og polypropylen (ferdigfylt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning eller glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) viste ingen uforlikelighet med Zoledronsyre Fresenius Kabi.

Ytterligere informasjon om håndtering av Zoledronsyre Fresenius Kabi, inkludert informasjon om tilberedning av reduserte doser, finnes i pkt. 4.2.

Aseptiske teknikker må brukes ved tilberedning av infusjonen. Kun til engangsbruk.

Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal brukes.

Helsepersonell rådes til ikke å tømme ubrukt Zoledronsyre Fresenius Kabi i det lokale kloakkanlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
NO-1753 Halden
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8421

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.10.2012

Dato for siste fornyelse: 30.07.2017

10. OPPDATERINGSDATO

22.08.2018