

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zometa 4 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til off-white pulver og klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zometa skal kun forskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater. Pasienter som behandles med Zometa skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

Dosering

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet

Voksne og eldre personer

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

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

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.

Behandling av TIH

Voksne og eldre personer

Anbefalt dose ved hyperkalsemi (albumin-korrigert serum kalsium $\geq 12,0$ mg/dl eller $3,0$ mmol/l) er en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

TIH:

Zometabehandling hos TIH-pasienter som samtidig har alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør kun vurderes etter en nytte/risiko-evaluering av behandlingen. Pasienter med serumkreatinin > 400 $\mu\text{mol/l}$ eller

> 4,5 mg/dl ble ekskludert fra kliniske studier. Hos TIH-pasienter er det ikke nødvendig med dosejustering ved serumkreatinin < 400 µmol/l eller < 4,5 mg/dl (se pkt. 4.4).

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet:

Serumkreatinin og kreatininclearance (CL_{Cr}) bør bestemmes når behandling med Zometa initieres hos pasienter med myelomatose eller metastatiske benlesjoner fra solide tumorer. CL_{Cr} beregnes ut fra serumkreatinin ved å bruke Cockcroft-Gault-formelen. Zometa anbefales ikke hos pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er i denne gruppen definert som CL_{Cr} < 30 ml/min. Pasienter med serumkreatinin > 265 µmol/l eller > 3,0 mg/dl ble ekskludert i kliniske studier med Zometa.

Følgende dose Zometa anbefales hos pasienter med benmetastaser og som samtidig har mild til moderat nedsatt nyrefunksjon før behandling (definert som CL_{Cr} 30–60 ml/min hos denne gruppen), (se også pkt. 4.4):

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/min)	Anbefalt dose Zometa*
> 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·timer / l) (CL_{Cr} = 75 ml/min). De lavere dosene som er anbefalt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes å gi samme AUC som observert hos pasienter med kreatininclearance på 75 ml/min.

Etter at behandling er initiert bør serumkreatinin måles før hver dose Zometa, 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 µmol/l), en økning på 0,5 mg/dl eller 44 µmol/l;
- Hos pasienter med unormal serumkreatinin ved behandlingsstart (> 1,4 mg/dl eller > 124 µmol/l), en økning på 1,0 mg/dl eller 88 µmol/l.

Kun når kreatininnivåene gikk tilbake, og lå innenfor en økning på 10% av verdien ved behandlingsstart, ble Zometa-behandlingen gjenopptatt i de kliniske studiene (se pkt. 4.4). Behandlingen med Zometa bør gjenopptas med samme dose som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zometa 4 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning, rekonstituert og ytterligere fortynnet i 100 ml (se pkt. 6.6), skal gis som én enkelt intravenøs infusjon. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter.

Redusert dosering anbefales for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. "Dosering" over og pkt. 4.4).

Instruksjoner for tilberedning av lavere doser Zometa

Trekk opp nødvendig volum av oppløsningen (4 mg/5 ml):

- 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 rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Det optrukne volum av oppløsningen må fortynnes i 100 ml steril 0,9% w/v natriumkloridoppløsning eller 5% w/v glukoseoppløsning. Dosen må gis som en enkel intravenøs infusjon over minst 15 minutter.

Oppløst Zometa må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder toverdige kationer, som f. eks. Ringer-laktat oppløsning, og skal administreres som én enkelt infusjon i en separat infusjonsslange.

Pasientene må være godt hydrert før og etter administrering av Zometa.

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 Zometa må pasientene vurderes for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.

Hos pasienter med risiko for hjertesvikt bør overhydrering unngås.

Hyperkalsemi-relaterte metabolske parametre, som serumnivået av kalsium, fosfat og magnesium, bør monitoreres nøye etter påbegynt behandling med Zometa. Hvis hypokalsemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi oppstår, kan det være nødvendig med tilleggsbehandling i en kort periode. Pasienter med ubehandlet hyperkalsemi har som regel en viss grad av nedsatt nyrefunksjon. En nøye monitorering av nyrefunksjonen bør derfor vurderes.

Zometa inneholder det samme virkestoffet som Aclasta (zoledronsyre). Pasienter som behandles med Zometa bør ikke behandles med Aclasta eller noen andre bisfosfonater samtidig, siden effekten av å kombinere disse midlene er ukjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med TIH og tegn til tydelig forverring av nyrefunksjonen bør det vurderes nøye hvorvidt den potensielle fordelen med behandling med Zometa oppveier mulig risiko.

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

Zometa er forbundet med tilfeller av nedsatt nyrefunksjon. Faktorer som kan øke risikoen for forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, gjentatte behandlinger med Zometa og andre bisfosfonater, samt bruk av andre nefrotoksiske legemidler. Selv om risikoen reduseres ved å administrere 4 mg zoledronsyre over 15 minutter, kan forverring av nyrefunksjonen fortsatt forekomme. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling til nyresvikt og dialyse har blitt rapportert hos pasienter etter oppstart eller etter en enkelt dose med 4 mg zoledronsyre. Økning i serumkreatinin kan også forekomme hos noen pasienter ved kronisk administrering av

Zometa med anbefalte doser til forebygging av skjelettrelaterte hendelser, men mindre hyppig.

Pasientens serumkreatinin bør bestemmes før hver dose Zometa. Lavere doser zoledronsyre anbefales ved initiering av behandling hos pasienter med benmetastaser med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter som viser tegn til forverring av nyrefunksjonen i løpet av behandlingen, bør behandling med Zometa holdes tilbake. Behandling med Zometa bør kun gjenopptas når serumkreatinin igjen er innenfor en økning på 10% av verdien ved behandlingsstart. Behandling med Zometa bør gjenopptas med den samme dosen som ble gitt før behandlingsavbruddet.

Tatt i betraktning 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 $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ hos pasienter med TIH og som $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ hos pasienter med kreft og benmetastaser), og kun begrensede farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (kreatinin clearance $< 30 \text{ ml/min}$), er bruk av Zometa ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

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

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven

Sjeldne tilfeller av osteonekrose i kjeven ("osteonecrosis of the jaw", ONJ) er rapportert i kliniske studier hos pasienter som får Zometa. Litteratur og erfaringer etter markedsføring tyder på en høyere frekvens med rapporter om ONJ ut fra tumortype (avansert brystkreft, myelomatose). En studie viste at ONJ forekom hyppigere hos pasienter med myelomatose sammenlignet med andre kreftformer (se pkt. 5.1).

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), strålingsbehandling mot hode og nakke, kortikosteroider.
- Tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, peridontal sykdom, invasive tannbehandlinger (f.eks. tanntrekking) og dårlig tilpasset protese.

Ved behandling med Zometa 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 tilstanden hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under behandling 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 osteonekrose i kjeven bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i osteonekrose i kjeven. Midlertidig seponering av zoledronsyrebehandlingen bør vurderes inntil tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er mulig.

Osteonekrose på 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 av osteonekrose andre steder, inkludert hofte og lårben. Dette har hovedsakelig vært rapportert hos voksne kreftpasienter behandlet med Zometa.

Muskelskjelettsmerter

Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige, og i enkelte tilfeller funksjonsnedsettende smerter i ben, ledd og/eller i muskulatur hos pasienter som bruker Zometa. 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 Zometa eller med et annet bisfosfonat.

Atypiske frakturer i lårbenet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbenet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbensbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårben på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbensskaftet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbenet er tilrådelig i påvente av vurdering 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 ufullstendig lårbensbrudd.

Hypokalsemi

Hypokalsemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Zometa. 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 bør utvises når Zometa gis sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypokalsemi, da de kan ha en synergistisk effekt som resulterer i alvorlig hypokalsemi (se pkt. 4.5). Kalsiumnivå i serum bør måles og hypokalsemi må korrigeres før start av behandling med Zometa. Pasienter bør få tilstrekkelig tilskudd av kalsium og D-vitamin.

Zometa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Hvis en saltvannsoppløsning (0,9 % w/v natriumkloridoppløsning) brukes til fortynning av Zometa før administrering, vil imidlertid natriumdosen bli høyere.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I kliniske studier ble Zometa gitt samtidig med vanlig brukte legemidler mot kreft, diuretika,

antibiotika og analgetika uten at det oppsto kliniske interaksjoner. Zoledronsyre viser ingen vesentlig binding til plasmaproteiner og hemmer ikke humane P450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2), men ingen formelle kliniske interaksjonsstudier er blitt utført.

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

Forsiktighet bør utvises når Zometa brukes sammen med andre potensielt nefrotoksiske legemidler. En bør også være oppmerksom på mulig utvikling av hypomagnesemi under behandlingen.

Hos pasienter med myelomatose kan risikoen for svekket nyrefunksjon øke når Zometa brukes i kombinasjon med talidomid.

Forsiktighet skal utvises når Zometa 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 foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier med zoledronsyre hos dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Zometa skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner bør frarådes å bli gravide.

Amming

Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i brystmelk hos kvinner. Zometa er kontraindisert hos kvinner som ammer (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 uttalte farmakologiske effekter, vurdert relatert til preparatets hemming av skjelettets kalsiummetabolisme, noe som medførte periparturient hypokalsemi, en klasseeffekt ved bisfosfonater, dystoni 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 ha en påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Zometa ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

En akutfasereaksjon er hyppig rapportert i løpet av 3 dager etter administrering av Zometa. Symptomene omfatter skjelettsmerter, feber, fatigue, artralgi, myalgi, stivhet og artritt med påfølgende hevelse i leddene. Disse symptomene opphørte vanligvis i løpet av få dager (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

De viktigste identifiserte risikoer ved bruk av Zometa ved godkjent indikasjon er: Redusert nyrefunksjon, osteonekrose i kjeven, akutfasereaksjon, hypokalsemi, atrieflimmer, anafylaksi, interstitiell lungesykdom. Frekvensene for hver av disse identifiserte risikoene er vist i

tabell 1.

Bivirkninger i tabellform

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

Tabell 1

Bivirkningene er angitt etter frekvens, der de mest vanlige er angitt først. Følgende inndeling 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).

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 inflammasjon
Sjeldne:	Uveitt
Svært sjeldne:	Episkleritt
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Hypertensjon, hypotensjon, atrieflimmer, hypotensjon som medfører synkope eller sirkulatorisk kollaps
Sjeldne:	Bradykardi, hjerterytmie (sekundært til hypokalsemi)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste, bronkokonstriksjon
Sjeldne:	Interstitial lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt
Mindre vanlige:	Diaré, forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi, stomatitt, munntørrehet
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makuløst utslett), økt svetting
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Bensmerte, myalgi, artralgi, generell smerte
Mindre vanlige:	Muskelspasmer osteonekrose i kjeven
Svært sjeldne:	Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater) og andre anatomiske steder

	inkludert lårben og hofte
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri
Sjeldne:	Ervervet Fanconis syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Feber, influensalignende syndrom (inkludert tretthet, frysninger, sykdomsfølelse og rødme)
Mindre vanlige:	Asteni, perifert ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerte, irritasjon, hevelse, indurasjon), brystsmerte, vektøkning, anafylaktisk reaksjon/sjokk, urtikaria
Sjeldne:	Artritt og hevelse i ledd som et symptom på en akuttfasereaksjon
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Hypofosfatemi
Vanlige:	Økt kreatinin og urinsyre i blodet, hypokalsemi
Mindre vanlige:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sjeldne:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Zometa har blitt knyttet til rapporter om nedsatt nyrefunksjon. Det er gjort en samlet analyse av sikkerhetsdata fra Zometas registreringsstudier for forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet. Analysen viste at hyppigheten av hendelser av nedsatt nyrefunksjon mistenkt relatert til Zometa (bivirkninger) var som følger: myelomatose (3,2%), prostatakreft (3,1%), brystkreft (4,3%), lungekreft og andre solide tumorer (3,2%). Faktorer som kan øke potensialet for en forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon, mange behandlingsrunder med Zometa eller andre bisfosfonater og samtidig bruk av nefrotoksiske 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 enkelt dose av 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Osteonekrose i kjeven

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

Atrieflimmer

I en 3-årig, randomisert, dobbeltblind, 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 2,5% (96 av 3862) og 1,9% (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Forekomsten 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 har ikke blitt observert i andre kliniske studier med zoledronsyre, inkludert de med 4 mg Zometa (zoledronsyre) gitt til kreftpasienter hver 3. til 4. uke. Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer i denne ene kliniske studien er ukjent.

Akuttfasereaksjon

Denne bivirkningsreaksjonen omfatter en rekke symptomer som feber, myalgi, hodepine, smerter i ekstremitetene, kvalme, oppkast, diaré, artralgi og artritt med påfølgende hevelse i ledd. Symptomstart er ≤ 3 dager etter infusjon av Zometa, og reaksjonen omtales også som "influensalignende" eller "post-dose"-symptomer.

Atypiske frakturer i lårbenet

Etter markedsføring har følgende bivirkninger blitt rapportert (frekvens sjelden):

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet (klassebivirkning for bisfosfonater).

Bivirkninger relatert til hypokalsemi

Hypokalsemi er identifisert som en betydelig risiko med Zometa for de godkjente indikasjonene. En gjennomgang av data fra både kliniske studier og tilfeller etter markedsføring gir tilstrekkelige bevis for en sammenheng mellom Zometa-behandling, 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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med akutt overdose med Zometa. Det er rapportert om feilbruk av zoledronsyre med doser på opptil 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) har blitt observert. Hvis hypokalsemi oppstår, bør infusjon av kalsiumglukonat gis når det er klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08

Zoledronsyre tilhører klassen bisfosfonater og virker hovedsakelig på ben. Det er en hemmer av osteoklastisk benresorpsjon.

Bisfosfonatenes selektive virkning på ben, er basert på deres høye affinitet til mineralisert ben, men den nøyaktige molekulære mekanismen som fører til hemmet osteoklastisk aktivitet er fortsatt uklar. I langtidsstudier hos dyr, hemmer zoledronsyre benresorpsjon uten skadelig virkning på bendannelse, mineralisering eller benets mekaniske egenskaper.

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

- *In vivo*: Hemming av osteoklastisk benresorpsjon som endrer mikromiljøet i benmargen, og gjør det mindre stimulerende for kreftcellenes vekst, anti-angiogen aktivitet og smertestillende aktivitet.
- *In vitro*: Hemming av osteoblast proliferasjon, direkte cytostatisk og pro-apoptose 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 utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet

Den første randomiserte, dobbelt blinde, 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 av andelen pasienter som opplevde minst én skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med mer enn 5 måneder, og redusert årlig insidens av hendelser per pasient - skjelett morbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 36% for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i 4 mg zoledronsyregruppen 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. Færre zoledronsyre 4 mgpasienter 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 svulster enn i bryst- eller prostatakreft, viste zoledronsyre 4 mg en signifikant reduksjon av andelen pasienter med en skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med mer enn 2 måneder, og redusert skjelett morbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 30,7% for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i 4 mg zoledronsyregruppen sammenlignet med placebogruppen. Effekresultater er vist i tabell 3.

Tabell 2 Effekresultater (prostatakreftpasienter som mottar hormonbehandling)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	38	49	17	25	26	33
p-verdi	0,028		0,052		0,119	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	488	321	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd	640
p-verdi	0,009		0,020		0,055	
Skjelettmorbiditetsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-verdi	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduksjon i 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 skjelett hendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Tabell 3 Effektnesultater (andre solide svulster enn bryst- eller prostatakrefte)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	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	
Median tid 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 i 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 skjelett hendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

I en tredje, randomisert, dobbelt blind, fase III studie ble 4 mg zoledronsyre eller pamidronat 90 mg hver 3. til 4. uke sammenlignet hos pasienter med myelomatose eller brystkreft med minst en skjelettllesjon. Resultatene viste at 4 mg zoledronsyre hadde sammenlignbar effekt med pamidronat 90 mg 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. Effektnesultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4 Effekresultater (pasienter med brystkreft og myelomatose)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	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	
Median tid 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 i 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

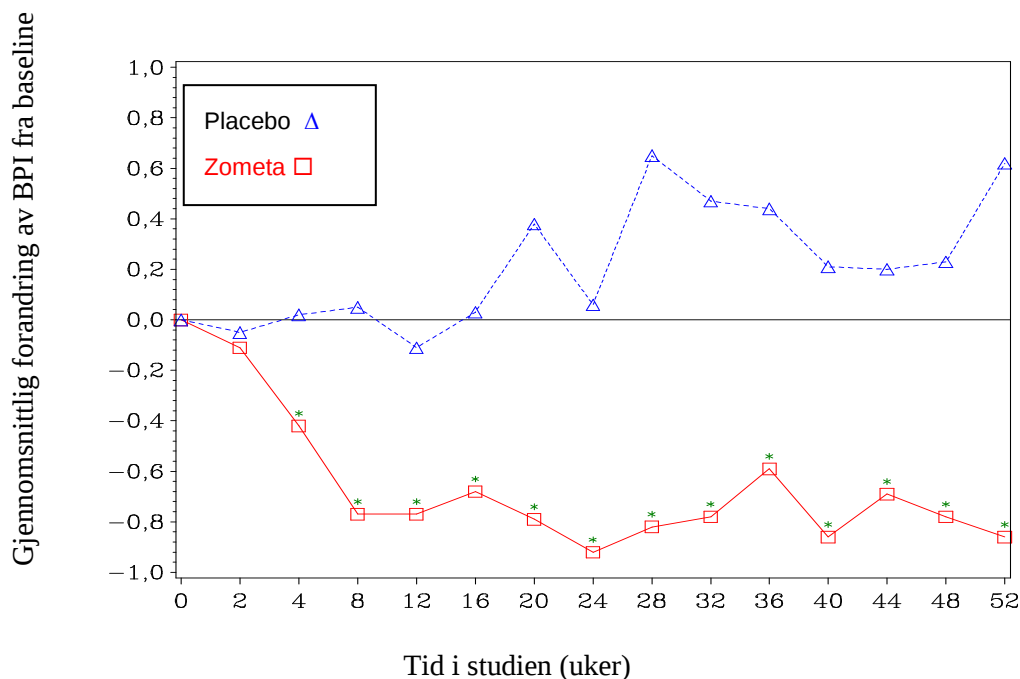
** Gjelder alle skjelett hendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Zoledronsyre 4 mg ble også undersøkt i en dobbelt blind, randomisert, placebokontrollert studie hos 228 pasienter med påviste skjelettmetastaser fra brystkreft. Hensikten var å evaluere effekten av 4 mg zoledronsyre på rate ratio for skjelettrelaterte hendelser, 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 fjerde uke i ett år. Pasientene ble jevnt fordelt i zoledronsyre - og placebogruppene.

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 vs. 49,6% i placebogruppen (p=0,003). Median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen var ikke nådd ved studieslutt i zoledronsyregruppen, og var signifikant forlenget sammenlignet med placebo (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 placebo (figur 1). Smerte-score for zoledronsyre var konsekvent under baseline, og som følge av denne smertereduksjonen ble det sett en tendens til reduksjon i analgetisk score.

Figur 1 Gjennomsnittlig forandring av BPI-score fra baseline. Statistisk signifikante forskjeller (* $p < 0,05$) ved sammenlikning av behandlingene (4 mg zoledronsyre vs. placebo) er markert



CZOL446EUS122/SWOG-studien

Hovedmålet med denne observasjonsstudien var å estimere den kumulative insidensen av osteonekrose i kjeven (ONJ) etter 3 år hos kreftpasienter med benmetastaser som fikk zoledronsyre. Osteoklasthemmende behandling, annen kreftbehandling og tannpleie ble gitt når klinisk indisert for best mulig å representere akademisk og lokal pleie. Tannundersøkelse ved baseline var anbefalt, men ikke obligatorisk.

Blant de 3491 pasientene som kunne evalueres, ble det bekreftet 87 tilfeller av diagnosen ONJ. Den samlede estimerte kumulative insidensen av bekreftet ONJ etter 3 år var 2,8 % (95 % KI: 2,3-3,5 %). Ratene var 0,8 % ved år 1 og 2,0 % ved år 2. Raten for bekreftet ONJ etter 3 år var høyest for pasienter med myelomatose (4,3 %) og lavest for pasienter med brystkreft (2,4 %). Tilfeller med bekreftet ONJ var statistisk signifikant høyere hos pasienter med myelomatose ($p = 0,03$) enn for andre kreftformer kombinert.

Resultater fra kliniske studier ved behandling av TIH

Kliniske studier av tumorindusert hyperkalsemi (TIH), viste at effekten av zoledronsyre karakteriseres av en nedgang i serumkalsium og kalsiumutskillelse via urin. I dosebestemmende fase I studier hos pasienter med mild 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 i forhold til pamidronat 90 mg, 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 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater ble observert:

Tabell 5 Andel av pasienter med komplett respons i de kombinerte TIH studiene 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 albumin-korrigert serum kalsium til $\geq 2,9$ mmol/l) var 30 til 40 dager hos pasienter behandlet med zoledronsyre mot 17 dager hos de som ble behandlet med pamidronat 90 mg (p-verdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to zoledronsyredosene.

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

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

Pediatrisk populasjon

Resultater fra kliniske studier på alvorlig osteogenesis imperfecta hos pediatriske pasienter fra 1 til 17 år

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

Det primære endepunktet i studien var prosentvis endring fra baseline i benmineraltettheten 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 for hyppighet av brudd eller smerte var det ingen klare bevis for effekt. Bivirkningen brudd i lange rørknokler i underekstremitetene ble rapportert hos ca. 24% (femur) og 14% (tibia) av pasientene behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 12% og 5% av pasientene behandlet med pamidronat for alvorlig osteogenesis imperfecta uavhengig av sykdomstype og årsakssammenheng. Total hyppighet av brudd var sammenlignbar for pasienter behandlet med zoledronsyre og pasienter behandlet med pamidronat: 43% (32/74) vs 41% (31/76). Tolkning av risiko for brudd vanskeliggjøres ved at brudd er en vanlig hendelse hos pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta som en del av sykdommen.

Typen bivirkninger sett hos denne pasientgruppen tilsvarte de som tidligere er sett hos voksne med langtkomne maligniteter som involverer bein (se pkt. 4.8). Bivirkningene er angitt etter frekvens i tabell 6. Følgende inndeling 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 imperfecta¹

<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 smerte
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, artralgi, smerte i muskler og skjelett
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Svært vanlige:	Feber, tretthet
Vanlige:	Akutfase-reaksjon, smerte
<i>Undersøkelser</i>	
Svært vanlige:	Hypokalsemi
Vanlige:	Hypofosfatemi

¹ Bivirkninger med en hyppighet på < 5% ble vurdert medisinsk og det ble vist at disse tilfellene er i overensstemmelse med den veletablerte sikkerhetsprofilen til Zometa (se pkt. 4.8).

Hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta ser det ut som zoledronsyre er forbundet med en større risiko for akutfase-reaksjon, hypokalsemi og uforklarlig takykardi sammenlignet med pamidronat, men denne forskjellen minsket ved gjentatte infusjoner.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for indikasjonene behandling av tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk 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 benmetastaser, ga følgende dose-uavhengige farmakokinetiske data.

Etter å ha igangsatt infusjon av zoledronsyre økte plasmakonsentrasjonene av zoledronsyre raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon ble oppnådd i slutten av infusjonsperioden, etterfulgt av et raskt fall til < 10% av maksimal plasmakonsentrasjon etter 4 timer og til < 1% av maksimal plasmakonsentrasjon etter 24 timer, med en påfølgende lang periode av svært lav konsentrasjon som ikke oversteg 0,1% av maksimal plasmakonsentrasjon før den andre infusjonen av zoledronsyre på dag 28.

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en trefaset prosess: Rask bifasisk eliminasjon 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 $39 \pm 16\%$ av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten hovedsakelig er bundet til benvev. Resten frigis svært langsomt fra benvevet 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% nedgang i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid.

Som for andre bisfosfonater, var det stor variasjon mellom pasientene mht de farmakokinetiske parametrene av zoledronsyre.

Ingen farmakokinetiske data på zoledronsyre er tilgjengelig hos pasienter med hyperkalsemi eller hos pasienter med svekket leverfunksjon. Zoledronsyre hemmer ikke humane P450 enzymer *in vitro*, omdannes ikke og i dyrestudier ble < 3% av administrert dose gjenfunnet i fæces, noe som tyder på at leverfunksjonen ikke har noen relevant rolle i farmakokinetikken av zoledronsyre.

Den renale clearance av zoledronsyre var korrelert til kreatinin clearance. Renal clearance utgjorde $75 \pm 33\%$ av total kreatinin clearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/min (varierte fra 22 til 143 ml/min) i de 64 kreftpasientene som ble studert. Populasjonsanalyser viste at for pasienter med kreatinin clearance 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 kreatinin clearance på 84 ml/min har. Kun begrenset farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min).

I en *in vitro* studie viste zoledronsyre lav affinitet til de cellulære humane blodkomponentene med en gjennomsnittlig blod til plasma-konsentrasjonsratio på 0,59 i et konsentrasjonsintervall fra 30 ng/ml til 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindingen er lav, med den ubundne fraksjonen varierende fra 60 % ved 2 ng/ml til 77 % ved 2000 ng/ml zoledronsyre.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrike pasienter

Begrensede farmakokinetiske data for barn med alvorlig osteogenesis imperfecta tyder på at farmakokinetikken til zoledronsyre hos barn fra 3 til 17 år tilsvarende farmakokinetikken for voksne ved samme dosenivå (mg/kg). Alder, kroppsvekt, kjønn og kreatininclearance synes ikke 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 var godt tolerert etter subkutan administrering hos rotter og intravenøs administrering hos hunder i doser opp til 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 opp til 52 uker, ble også godt tolerert.

Det mest vanlige funn i gjentatte doseringsstudier, var økt primær spongiosa i metafysene på lange rørknokler hos dyr i vekst. Dette funnet reflekterer substansens farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Sikkerhetsmarginene i forhold til nyrepåvirkning i langtidsstudier med gjentatte parenterale doser hos dyr var små, men de kumulative “no adverse event levels” (NOAELs) i enkeltdose- (1,6 mg/kg) og multiple dosestudier i opp til én måned (0,06–0,6 mg/kg/dag), indikerte ikke nyrepåvirkning ved doser som var ekvivalente eller høyere enn den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose. Gjentatt langtidsbehandling ved doser som innbefattet den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose med zoledronsyre, ga toksikologiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus, lever, milt, og lunger, samt ved det intravenøse injeksjonsstedet.

Reproduksjonstoksisitet

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

Mutagenitet og karsinogent potensiale

Zoledronsyre var ikke mutagent i de utførte mutagenitetstestene, og karsinogentester ga ingen holdepunkter for karsinogent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Hetteglass med pulver:	Mannitol Natriumsitrat
Ampulle med oppløsningsmiddel:	Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

For å unngå potensielle uforlikeligheter, skal oppløst Zometa fortynnes med 0,9% w/v natriumkloridoppløsning eller 5% w/v glukoseoppløsning.

Dette legemidlet må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder toverdige kationer, som f. eks. Ringer-laktat oppløsning, og bør administreres alene i en separat infusjonsslange.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter rekonstituering og fortynning: Fra et mikrobiologisk synspunkt bør rekonstituert og fortynnet infusjonsvæske, oppløsning, brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk. Det bør normalt ikke gå lenger enn 24 timer ved 2°C - 8°C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser for rekonstituert infusjonsvæske, oppløsning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass med pulver: 6 ml fargeløst hetteglass, hydrolytisk glass type I (Ph. Eur).

Ampulle med oppløsningsmiddel: 5 ml fargeløs glassampulle

Enkelpakninger som inneholder henholdsvis 1 eller 4 hetteglass og 1 eller 4 ampuller med vann til injeksjonsvæske.

Multipakninger som inneholder 10 (10 pakninger med 1+1) hetteglass og ampuller med vann til injeksjonsvæske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret må først løses i hetteglasset ved å tilsette 5 ml vann til injeksjonsvæske fra den vedlagte ampullen. Alt pulveret må være løst opp før oppløsningen trekkes ut. Nødvendig volum av oppløsningen fortynnes så videre med 100 ml kalsiumfri infusjonsvæske (0,9% w/v natriumkloridoppløsning eller 5% w/v glukoseoppløsning).

Ytterligere informasjon om håndtering av Zometa, inkludert informasjon om tilberedning av reduserte doser, finnes i pkt. 4.2.

Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen. Kun til engangsbruk.

Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

Helsepersonell rådes til å ikke tømme ubrukt Zometa i det lokale kloakkanlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/176/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.03.2001

Dato for siste fornyelse: 20.03.2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zometa 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zometa skal kun forskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater. Pasienter som behandles med Zometa skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

Dosering

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet

Voksne og eldre personer

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

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

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.

Behandling av TIH

Voksne og eldre personer

Anbefalt dose ved hyperkalsemi (albumin-korrigert serum kalsium $\geq 12,0$ mg/dl eller 3,0 mmol/l) er en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

TIH:

Zometabehandling hos TIH-pasienter som samtidig har alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør kun vurderes etter en nytte/risiko-evaluering av behandlingen. Pasienter med serumkreatinin $> 400 \mu\text{mol/l}$ eller $> 4,5 \text{ mg/dl}$ ble ekskludert fra kliniske studier. Hos TIH-pasienter er det ikke nødvendig med dosejustering ved serumkreatinin $< 400 \mu\text{mol/l}$ eller $< 4,5 \text{ mg/dl}$ (se pkt. 4.4 - Advarsler og forsiktighetsregler).

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet:

Serumkreatinin og kreatininclearance (CL_{Cr}) bør bestemmes når behandling med Zometa initieres hos pasienter med myelomatose eller metastatiske benlesjoner fra solide tumorer. CL_{Cr} beregnes ut fra serumkreatinin ved å bruke Cockcroft-Gault-formelen. Zometa anbefales ikke hos pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er i denne gruppen definert som $\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$. Pasienter med serumkreatinin $> 265 \mu\text{mol/l}$ eller $> 3,0 \text{ mg/dl}$ ble ekskludert i kliniske studier med Zometa.

Følgende dose Zometa anbefales hos pasienter med benmetastaser og som samtidig har mild til moderat nedsatt nyrefunksjon før behandling (definert som $\text{CL}_{\text{Cr}} 30\text{--}60 \text{ ml/min}$ hos denne gruppen), (se også pkt. 4.4):

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/min)	Anbefalt dose Zometa*
> 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 ($\text{mg} \cdot \text{timer} / \text{l}$) ($\text{CL}_{\text{Cr}} = 75 \text{ ml/min}$). De lavere dosene som er anbefalt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes å gi samme AUC som observert hos pasienter med kreatininclearance på 75 ml/min .

Etter at behandling er initiert bør serumkreatinin måles før hver dose Zometa, 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 ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ eller $< 124 \mu\text{mol/l}$), en økning på $0,5 \text{ mg/dl}$ eller $44 \mu\text{mol/l}$;
- Hos pasienter med unormal serumkreatinin ved behandlingsstart ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ eller $> 124 \mu\text{mol/l}$), en økning på $1,0 \text{ mg/dl}$ eller $88 \mu\text{mol/l}$.

Kun når kreatininnivåene gikk tilbake, og lå innenfor en økning på 10% av verdien ved behandlingsstart, ble Zometa-behandlingen gjenopptatt i de kliniske studiene (se pkt. 4.4).

Behandlingen med Zometa bør gjenopptas med samme dose som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zometa 4 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, ytterligere fortynnet i 100 ml (se pkt. 6.6), skal gis som én enkelt intravenøs infusjon. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter.

Redusert dosering anbefales for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. "Dosering" over og pkt. 4.4).

Instruksjoner for tilberedning av lavere doser Zometa

Trekk opp nødvendig 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. Det opptrukne volum av konsentratet må fortynnes videre i 100 ml steril 0,9% w/v natriumkloridoppløsning eller 5% w/v glukoseoppløsning. Dosen må gis som en enkel intravenøs infusjon over minst 15 minutter.

Zometa konsentrat må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder toverdige kationer, som f.eks. Ringer-laktat oppløsning, og skal administreres som én enkelt infusjon i en separat infusjonsslange.

Pasientene må være godt hydrert før og etter administrering av Zometa.

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 Zometa må pasientene vurderes for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.

Hos pasienter med risiko for hjertesvikt bør overhydrering unngås.

Hyperkalsemirelaterte metabolske parametre, som serumnivået av kalsium, fosfat og magnesium, bør monitoreres nøye etter påbegynt behandling med Zometa. Hvis hypokalsemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi oppstår, kan det være nødvendig med tilleggsbehandling i en kort periode. Pasienter med ubehandlet hyperkalsemi har som regel en viss grad av nedsatt nyrefunksjon. En nøye monitorering av nyrefunksjonen bør derfor vurderes.

Zometa inneholder det samme virkestoffet som Aclasta (zoledronsyre). Pasienter som behandles med Zometa bør ikke behandles med Aclasta eller noen andre bisfosfonater samtidig, siden effekten av å kombinere disse midlene er ukjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med TIH og tegn til tydelig forverring av nyrefunksjonen bør det vurderes nøye hvorvidt den potensielle fordelen med behandling med Zometa oppveier mulig risiko.

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

Zometa er forbundet med tilfeller av nedsatt nyrefunksjon. Faktorer som kan øke risikoen for forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, gjentatte behandlinger med Zometa og andre bisfosfonater, samt bruk av andre nefrotoksiske legemidler. Selv om risikoen reduseres ved å administrere 4 mg zoledronsyre over 15 minutter, kan forverring av nyrefunksjonen fortsatt forekomme. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling til nyresvikt og dialyse har blitt rapportert hos pasienter etter oppstart eller etter en enkelt dose med 4 mg zoledronsyre. Økning i serumkreatinin kan også forekomme hos noen pasienter ved kronisk administrering av Zometa med anbefalte doser til forebygging av skjelettrelaterte hendelser, men mindre hyppig.

Pasientens serumkreatinin bør bestemmes før hver dose Zometa. Lavere doser zoledronsyre anbefales ved initiering av behandling hos pasienter med benmetastaser med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter som viser tegn til forverring av nyrefunksjonen i løpet av behandlingen, bør behandling med Zometa holdes tilbake. Behandling med Zometa bør kun gjenopptas når serumkreatinin igjen er innenfor en økning på 10% av verdien ved behandlingsstart. Behandling med Zometa bør gjenopptas med den samme dosen som ble gitt før behandlingsavbruddet.

Tatt i betraktning 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 $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ hos pasienter med TIH og som $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ hos pasienter med kreft og benmetastaser), og kun begrensede farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (kreatinin clearance $< 30 \text{ ml/min}$), er bruk av Zometa ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

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

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven

Sjeldne tilfeller av osteonekrose i kjeven ("osteonecrosis of the jaw", ONJ) er rapportert i kliniske studier hos pasienter som får Zometa. Litteratur og erfaringer etter markedsføring tyder på en høyere frekvens med rapporter om ONJ ut fra tumortype (avansert brystkreft, myelomatose). En studie viste at ONJ forekom hyppigere hos pasienter med myelomatose sammenlignet med andre kreftformer (se pkt. 5.1).

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), strålingsbehandling mot hode og nakke, kortikosteroider.
- Tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, peridontal sykdom, invasive tannbehandlinger (f.eks. tanntrekking) og dårlig tilpasset protese.

Ved behandling med Zometa 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 tilstanden hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under behandling 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 osteonekrose i kjeven bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i osteonekrose i kjeven. Midlertidig seponering av zoledronsyrebehandlingen bør vurderes inntil tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er mulig.

Osteonekrose på 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 av osteonekrose andre steder, inkludert hofte og lårben. Dette har hovedsakelig vært hos voksne kreftpasienter behandlet med Zometa.

Muskelskjelettsmerter

Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige, og i enkelte tilfeller funksjonsnedsettende smerter i ben, ledd og/eller i muskulatur hos pasienter som bruker Zometa. 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 Zometa eller med et annet bisfosfonat.

Atypiske frakturer i lårbenet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbenet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbensbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårben på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbensskaftet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Sponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbenet er tilrådelig i påvente av vurdering 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 ufullstendig lårbensbrudd.

Hypokalsemi

Hypokalsemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Zometa. 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 bør utvises når Zometa gis sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypokalsemi, da de kan ha en synergistisk effekt som resulterer i alvorlig hypokalsemi (se pkt. 4.5). Kalsiumnivå i serum bør måles og hypokalsemi må korrigeres før start av behandling med Zometa. Pasienter bør få tilstrekkelig tilskudd av kalsium og D-vitamin.

Zometa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Hvis en saltvannsoppløsning (0,9 % w/v natriumkloridoppløsning) brukes til fortynning av Zometa før administrering, vil imidlertid natriumdosen bli høyere.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I kliniske studier ble Zometa gitt samtidig med vanlig brukte legemidler mot kreft, diuretika, antibiotika og analgetika uten at det oppsto kliniske interaksjoner. Zoledronsyre viser ingen vesentlig

binding til plasmaproteiner og hemmer ikke humane P450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2), men ingen formelle kliniske interaksjonsstudier er blitt utført.

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

Forsiktighet bør utvises når Zometa brukes sammen med andre potensielt nefrotoksiske legemidler. En bør også være oppmerksom på mulig utvikling av hypomagnesemi under behandlingen.

Hos pasienter med myelomatose kan risikoen for svekket nyrefunksjon øke når Zometa brukes i kombinasjon med talidomid.

Forsiktighet skal utvises når Zometa 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 foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier med zoledronsyre hos dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Zometa skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner bør frarådes å bli gravide.

Amming

Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i brystmelk hos kvinner. Zometa er kontraindisert hos kvinner som ammer (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 uttalte farmakologiske effekter, vurdert relatert til preparatets hemming av skjelettets kalsiummetabolisme, noe som medførte periparturient hypokalsemi, en klasseeffekt ved bisfosfonater, dystoni 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 ha en påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Zometa ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

En akutfasereaksjon er hyppig rapportert i løpet av 3 dager etter administrering av Zometa. Symptomene omfatter skjelettsmerter, feber, fatigue, artralgi, myalgi, stivhet og artritt med påfølgende hevelse i leddene. Disse symptomene opphørte vanligvis i løpet av få dager (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

De viktigste identifiserte risikoer ved bruk av Zometa ved godkjent indikasjon er: Redusert nyrefunksjon, osteonekrose i kjeven, akutfasereaksjon, hypokalsemi, atrieflimmer, anafylaksi, interstitiell lungesykdom. Frekvensene for hver av disse identifiserte risikoene er vist i tabell 1.

Bivirkninger i tabellform

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

Tabell 1

Bivirkningene er angitt etter frekvens, der de mest vanlige er angitt først. Følgende inndeling 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).

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 inflammasjon
Sjeldne:	Uveitt
Svært sjeldne:	Episkleritt
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Hypertensjon, hypotensjon, atrieflimmer, hypotensjon som medfører synkope eller sirkulatorisk kollaps
Sjeldne:	Bradykardi, hjerterytmie (sekundært til hypokalsemi)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste, bronkokonstriksjon
Sjeldne:	Interstitial lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt
Mindre vanlige:	Diaré, forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi, stomatitt, munntørhet
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makuløst utslett), økt svetting
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Bensmerte, myalgi, artralgi, generell smerte
Mindre vanlige:	Muskelspasmer, osteonekrose i kjeven
Svært sjeldne:	Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater) og andre anatomiske steder inkludert lårben og hofte

Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri
Sjeldne:	Ervervet Fanconis syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Feber, influensalignende syndrom (inkludert tretthet, frysninger, sykdomsfølelse og rødme)
Mindre vanlige:	Asteni, perifert ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerte, irritasjon, hevelse, indurasjon), brystsmerte, vektøkning, anafylaktisk reaksjon/sjokk, urtikaria
Sjeldne:	Artritt og hevelse i ledd som et symptom på en akuttfasereaksjon
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Hypofosfatemi
Vanlige:	Økt kreatinin og urinsyre i blodet, hypokalsemi
Mindre vanlige:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sjeldne:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Zometa har blitt knyttet til rapporter om nedsatt nyrefunksjon. Det er gjort en samlet analyse av sikkerhetsdata fra Zometas registreringsstudier for forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet. Analysen viste at hyppigheten av hendelser av nedsatt nyrefunksjon mistenkt relatert til Zometa (bivirkninger) var som følger: myelomatose (3,2%), prostatakraft (3,1%), brystkreft (4,3%), lungekreft og andre solide tumorer (3,2%). Faktorer som kan øke potensialet for en forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon, mange behandlingsrunder med Zometa eller andre bisfosfonater og samtidig bruk av nefrotoksiske 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 enkelt dose av 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Osteonekrose i kjeven

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

Atrieflimmer

I en 3-årig, randomisert, dobbeltblind, 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 2,5% (96 av 3862) og 1,9% (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Forekomsten 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 har ikke blitt observert i andre kliniske studier med zoledronsyre, inkludert de med 4 mg Zometa (zoledronsyre) gitt til kreftpasienter hver 3. til 4. uke. Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer i denne ene kliniske studien er ukjent.

Akuttfasereaksjon

Denne bivirkningsreaksjonen omfatter en rekke symptomer som feber, myalgi, hodepine, smerter i ekstremitetene, kvalme, oppkast, diaré, artralgi og artritt med påfølgende hevelse i ledd. Symptomstart er ≤ 3 dager etter infusjon av Zometa, og reaksjonen omtales også som "influensalignende" eller "post-dose"-symptomer.

Atypiske frakturer i lårbenet

Etter markedsføring har følgende bivirkninger blitt rapportert (frekvens sjelden):

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet (klassebivirkning for bisfosfonater).

Bivirkninger relatert til hypokalsemi

Hypokalsemi er identifisert som en betydelig risiko med Zometa for de godkjente indikasjonene. En gjennomgang av data fra både kliniske studier og tilfeller etter markedsføring gir tilstrekkelige bevis for en sammenheng mellom Zometa-behandling, den rapporterte hendelsen hypokalsemi og den sekundære utviklingen av hjerterytmie. 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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med akutt overdose med Zometa. Det er rapportert om feilbruk av zoledronsyre med doser på opptil 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) har blitt observert. Hvis hypokalsemi oppstår, bør infusjon av kalsiumglukonat gis når det er klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08

Zoledronsyre tilhører klassen bisfosfonater og virker hovedsakelig på ben. Det er en hemmer av osteoklastisk benresorpsjon.

Bisfosfonatenes selektive virkning på ben, er basert på deres høye affinitet til mineralisert ben, men den nøyaktige molekulære mekanismen som fører til hemmet osteoklastisk aktivitet er fortsatt uklart. I langtidsstudier hos dyr, hemmer zoledronsyre benresorpsjon uten skadelig virkning på bendannelse, mineralisering eller benets mekaniske egenskaper.

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

- *In vivo*: Hemming av osteoklastisk benresorpsjon som endrer mikromiljøet i benmargen, og gjør det mindre stimulerende for kreftcellenes vekst, anti-angiogen aktivitet og smertestillende aktivitet.
- *In vitro*: Hemming av osteoblast proliferasjon, direkte cytostatisk og pro-apoptose 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 utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet

Den første randomiserte, dobbelt blinde, placebokontrollerte studien sammenlignet 4 mg zoledronsyre

med placebo med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med prostatakrefte. Zoledronsyre 4 mg viste en signifikant reduksjon av andelen pasienter som opplevde minst én skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med mer enn 5 måneder, og redusert årlig insidens av hendelser per pasient - skjelett morbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 36% for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i 4 mg zoledronsyregruppen 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. Færre zoledronsyre 4 mgpasienter fikk patologiske frakturer. Behandlingseffekten var mindre uttalt hos pasienter med blastiske lesjoner. Effekteresultater er vist i tabell 2.

I en annen studie, som inkluderte andre solide svulster enn i bryst- eller prostatakrefte, viste zoledronsyre 4 mg en signifikant reduksjon av andelen pasienter med en skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med mer enn 2 måneder, og redusert skjelett morbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 30,7% for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i 4 mg zoledronsyregruppen sammenlignet med placebogruppen. Effekteresultater er vist i tabell 3.

Tabell 2 Effekteresultater (prostatakreftpasienter som mottar hormonbehandling)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	38	49	17	25	26	33
p-verdi	0,028		0,052		0,119	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	488	321	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd	640
p-verdi	0,009		0,020		0,055	
Skjelettmorbiditetsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-verdi	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduksjon i 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 skjelett hendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Tabell 3 Effektnesultater (andre solide svulster enn bryst- eller prostatakrefte)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	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	
Median tid 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 i 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 skjelett hendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

I en tredje, randomisert, dobbelt blind, fase III studie ble 4 mg zoledronsyre eller pamidronat 90 mg hver 3. til 4. uke sammenlignet hos pasienter med myelomatose eller brystkreft med minst en skjelettllesjon. Resultatene viste at 4 mg zoledronsyre hadde sammenlignbar effekt med pamidronat 90 mg 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. Effektnesultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4 Effekresultater (pasienter med brystkreft og myelomatose)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	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	
Median tid 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 i 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

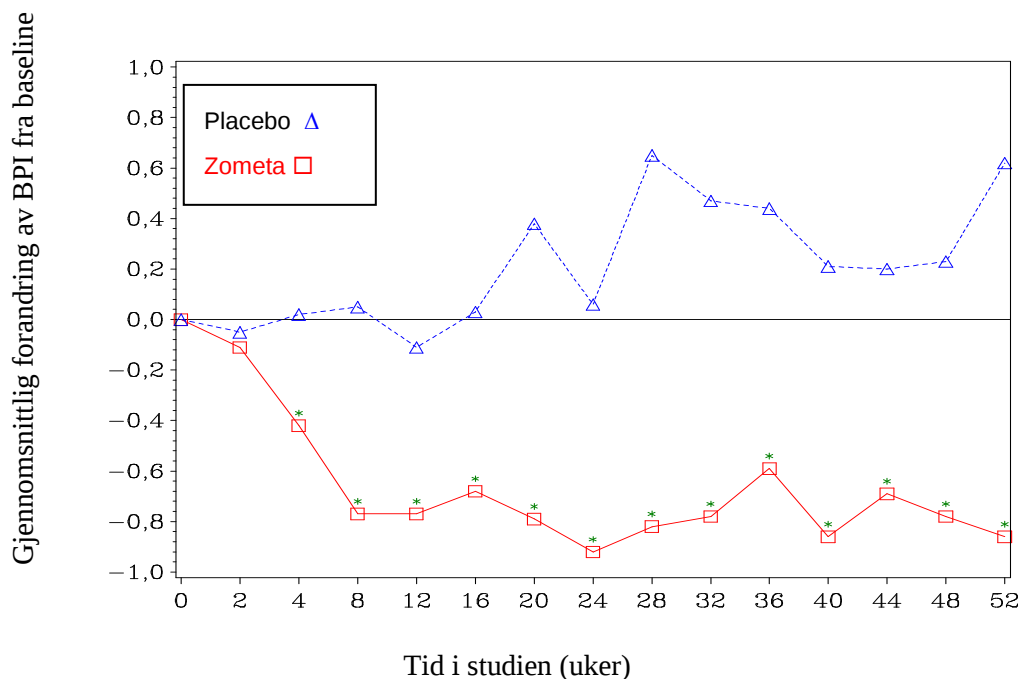
** Gjelder alle skjelett hendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Zoledronsyre 4 mg ble også undersøkt i en dobbelt blind, randomisert, placebokontrollert studie hos 228 pasienter med påviste skjelettmetastaser fra brystkreft. Hensikten var å evaluere effekten av 4 mg zoledronsyre på rate ratio for skjelettrelaterte hendelser, 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 fjerde uke i ett år. Pasientene ble jevnt fordelt i zoledronsyre - og placebogruppene.

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 vs. 49,6% i placebogruppen (p=0,003). Median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen var ikke nådd ved studieslutt i zoledronsyregruppen, og var signifikant forlenget sammenlignet med placebo (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 placebo (figur 1). Smerte-score for zoledronsyre var konsekvent under baseline, og som følge av denne smertereduksjonen ble det sett en tendens til reduksjon i analgetisk score.

Figur 1 Gjennomsnittlig forandring av BPI-score fra baseline. Statistisk signifikante forskjeller (* $p < 0,05$) ved sammenlikning av behandlingene (4 mg zoledronsyre vs. placebo) er markert



CZOL446EUS122/SWOG-studien

Hovedmålet med denne observasjonsstudien var å estimere den kumulative insidensen av osteonekrose i kjeven (ONJ) etter 3 år hos kreftpasienter med benmetastaser som fikk zoledronsyre. Osteoklasthemmende behandling, annen kreftbehandling og tannpleie ble gitt når klinisk indisert for best mulig å representere akademisk og lokal pleie. Tannundersøkelse ved baseline var anbefalt, men ikke obligatorisk.

Blant de 3491 pasientene som kunne evalueres, ble det bekreftet 87 tilfeller av diagnosen ONJ. Den samlede estimerte kumulative insidensen av bekreftet ONJ etter 3 år var 2,8 % (95 % KI: 2,3-3,5 %). Ratene var 0,8 % ved år 1 og 2,0 % ved år 2. Raten for bekreftet ONJ etter 3 år var høyest for pasienter med myelomatose (4,3 %) og lavest for pasienter med brystkreft (2,4 %). Tilfeller med bekreftet ONJ var statistisk signifikant høyere hos pasienter med myelomatose ($p = 0,03$) enn for andre kreftformer kombinert.

Resultater fra kliniske studier ved behandling av TIH

Kliniske studier av tumorindusert hyperkalsemi (TIH), viste at effekten av zoledronsyre karakteriseres av en nedgang i serumkalsium og kalsiumutskillelse via urin. I dosebestemmende fase I studier hos pasienter med mild 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 i forhold til pamidronat 90 mg, 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 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater ble observert:

Tabell 5 Andel av pasienter med komplett respons i de kombinerte TIH studiene 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 albumin-korrigert serum kalsium til $\geq 2,9$ mmol/l) var 30 til 40 dager hos pasienter behandlet med zoledronsyre mot 17 dager hos de som ble behandlet med pamidronat 90 mg (p-verdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to zoledronsyredosene.

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

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

Pediatrisk populasjon

Resultater fra kliniske studier på alvorlig osteogenesis imperfecta hos pediatriske pasienter fra 1 til 17 år

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

Det primære endepunktet i studien var prosentvis endring fra baseline i benmineraltettheten 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 for hyppighet av brudd eller smerte var det ingen klare bevis for effekt. Bivirkningen brudd i lange rørknokler i underekstremitetene ble rapportert hos ca. 24% (femur) og 14% (tibia) av pasientene behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 12% og 5% av pasientene behandlet med pamidronat for alvorlig osteogenesis imperfecta uavhengig av sykdomstype og årsakssammenheng. Total hyppighet av brudd var sammenlignbar for pasienter behandlet med zoledronsyre og pasienter behandlet med pamidronat: 43% (32/74) vs 41% (31/76). Tolkning av risiko for brudd vanskeliggjøres ved at brudd er en vanlig hendelse hos pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta som en del av sykdommen.

Typen bivirkninger sett hos denne pasientgruppen tilsvarte de som tidligere er sett hos voksne med langtømne maligniteter som involverer bein (se pkt. 4.8). Bivirkningene er angitt etter frekvens i tabell 6. Følgende inndeling 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 imperfecta¹

<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 smerte
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, artralgi, smerte i muskler og skjelett
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Svært vanlige:	Feber, tretthet
Vanlige:	Akutfase-reaksjon, smerte
<i>Undersøkelser</i>	
Svært vanlige:	Hypokalsemi
Vanlige:	Hypofosfatemi

¹ Bivirkninger med en hyppighet på < 5% ble vurdert medisinsk og det ble vist at disse tilfellene er i overensstemmelse med den veletablerte sikkerhetsprofilen til Zometa (se pkt. 4.8).

Hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta ser det ut som zoledronsyre er forbundet med en større risiko for akutfase-reaksjon, hypokalsemi og uforklarlig takykardi sammenlignet med pamidronat, men denne forskjellen minsket ved gjentatte infusjoner.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for indikasjonene behandling av tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk 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 benmetastaser, ga følgende dose-uavhengige farmakokinetiske data.

Etter å ha igangsatt infusjon av zoledronsyre økte plasmakonsentrasjonene av zoledronsyre raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon ble oppnådd i slutten av infusjonsperioden, etterfulgt av et raskt fall til < 10% av maksimal plasmakonsentrasjon etter 4 timer og til < 1% av maksimal plasmakonsentrasjon etter 24 timer, med en påfølgende lang periode av svært lav konsentrasjon som ikke oversteg 0,1% av maksimal plasmakonsentrasjon før den andre infusjonen av zoledronsyre på dag 28.

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en trefaset prosess: Rask bifasisk eliminasjon 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 $39 \pm 16\%$ av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten hovedsakelig er bundet til benvev. Resten frigis svært langsomt fra benvevet 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% nedgang i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid.

Som for andre bisfosfonater, var det stor variasjon mellom pasientene mht de farmakokinetiske parametrene av zoledronsyre.

Ingen farmakokinetiske data på zoledronsyre er tilgjengelig hos pasienter med hyperkalsemi eller hos pasienter med svekket leverfunksjon. Zoledronsyre hemmer ikke humane P450 enzymer *in vitro*, omdannes ikke og i dyrestudier ble < 3% av administrert dose gjenfunnet i fæces, noe som tyder på at leverfunksjonen ikke har noen relevant rolle i farmakokinetikken av zoledronsyre.

Den renale clearance av zoledronsyre var korrelert til kreatinin clearance. Renal clearance utgjorde $75 \pm 33\%$ av total kreatinin clearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/min (varierte fra 22 til 143 ml/min) i de 64 kreftpasientene som ble studert. Populasjonsanalyser viste at for pasienter med kreatinin clearance 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 kreatinin clearance på 84 ml/min har. Kun begrenset farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min).

I en *in vitro* studie viste zoledronsyre lav affinitet til de cellulære humane blodkomponentene med en gjennomsnittlig blod til plasma-konsentrasjonsratio på 0,59 i et konsentrasjonsintervall fra 30 ng/ml til 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindingen er lav, med den ubundne fraksjonen varierende fra 60 % ved 2 ng/ml til 77 % ved 2000 ng/ml zoledronsyre.

Spesielle pasientgrupper

Pediatriske pasienter

Begrensede farmakokinetiske data for barn med alvorlig osteogenesis imperfecta tyder på at farmakokinetikken til zoledronsyre hos barn fra 3 til 17 år tilsvarende farmakokinetikken for voksne ved samme dosenivå (mg/kg). Alder, kroppsvekt, kjønn og kreatininclearance synes ikke 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 var godt tolerert etter subkutan administrering hos rotter og intravenøs administrering hos hunder i doser opp til 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 opp til 52 uker, ble også godt tolerert.

Det mest vanlige funn i gjentatte doseringsstudier, var økt primær spongiosa i metafysene på lange rørknokler hos dyr i vekst. Dette funnet reflekterer substansens farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Sikkerhetsmarginene i forhold til nyrepåvirkning i langtidsstudier med gjentatte parenterale doser hos dyr var små, men de kumulative “no adverse event levels” (NOAELs) i enkeltdose- (1,6 mg/kg) og multiple dosestudier i opp til én måned (0,06–0,6 mg/kg/dag), indikerte ikke nyrepåvirkning ved doser som var ekvivalente eller høyere enn den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose. Gjentatt langtidsbehandling ved doser som innbefattet den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose med zoledronsyre, ga toksikologiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus, lever, milt, og lunger, samt ved det intravenøse injeksjonsstedet.

Reproduksjonstoksisitet

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

Mutagenitet og karsinogent potensiale

Zoledronsyre var ikke mutagent i de utførte mutagenitetstestene, og karsinogentester ga ingen holdepunkter for karsinogent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Mannitol
Natriumsitrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

For å unngå potensielle uforlikeligheter, skal Zometa konsentrat fortynnes med 0,9% w/v natriumkloridoppløsning eller 5% w/v glukoseoppløsning.

Dette legemidlet må ikke blandes med kalsium eller andre infusjonsvæsker som inneholder toverdige kationer, som f. eks. Ringer-laktat oppløsning, og bør administreres alene i en separat infusjonsslange.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter fortynning: Fra et mikrobiologisk synspunkt bør fortynnet infusjonsvæske, oppløsning, brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk. Det bør normalt ikke gå lenger enn 24 timer ved 2°C - 8°C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser for rekonstituert infusjonsvæske, oppløsning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass: 5 ml plasthetteglass laget av en klar, fargeløs cykloolefin kopolymer med fluorpolymer-belagt brombutyl gummipropp og aluminiumshette med flip-off anordning i plast.

Enkelpakninger som inneholder henholdsvis 1 eller 4 hetteglass.

Multipakninger som inneholder 10 (10 pakninger med 1) hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

5 ml konsentrat, eller nødvendig volum konsentrat som er opptrukket fra hetteglasset, må fortynnes videre med 100 ml kalsiumfri infusjonsvæske (0,9% w/v natriumkloridoppløsning eller 5% w/v

glukoseoppløsning) før administrasjon.

Ytterligere informasjon om håndtering av Zometa, inkludert informasjon om tilberedning av reduserte doser, finnes i pkt. 4.2.

Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen. Kun til engangsbruk.

Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

Helsepersonell rådes til å ikke tømme ubrukt Zometa i det lokale kloakkanlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/176/004-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.03.2003

Dato for siste fornyelse: 20.03.2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En flaske inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zometa skal kun forskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i administrering av intravenøse bisfosfonater. Pasienter som behandles med Zometa skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

Dosering

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet

Voksne og eldre personer

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

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

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.

Behandling av TIH

Voksne og eldre personer

Anbefalt dose ved hyperkalsemi (albumin-korrigert serum kalsium $\geq 12,0$ mg/dl eller 3,0 mmol/l) er en enkeltdose på 4 mg zoledronsyre.

Nedsatt nyrefunksjon

TIH:

Zometabehandling hos TIH-pasienter som samtidig har alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør kun vurderes etter en nytte/risiko-evaluering av behandlingen. Pasienter med serumkreatinin > 400 $\mu\text{mol/l}$ eller

> 4,5 mg/dl ble ekskludert fra kliniske studier. Hos TIH-pasienter er det ikke nødvendig med dosejustering ved serumkreatinin < 400 µmol/l eller < 4,5 mg/dl (se pkt. 4.4).

Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet:

Serumkreatinin og kreatininclearance (CL_{Cr}) bør bestemmes når behandling med Zometa initieres hos pasienter med myelomatose eller metastatiske benlesjoner fra solide tumorer. CL_{Cr} beregnes ut fra serumkreatinin ved å bruke Cockcroft-Gault-formelen. Zometa anbefales ikke hos pasienter som har alvorlig nedsatt nyrefunksjon før behandling initieres. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er i denne gruppen definert som CL_{Cr} < 30 ml/min. Pasienter med serumkreatinin > 265 µmol/l eller > 3,0 mg/dl ble ekskludert i kliniske studier med Zometa.

Zoledronsyre 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning, er klar til bruk. Det kreves ingen ytterligere tilberedning for pasienter med normal nyrefunksjon (definert som CL_{Cr} > 60 ml/min). Hos pasienter med benmetastaser og som samtidig har mild til moderat nedsatt nyrefunksjon før behandling (definert som CL_{Cr} 30–60 ml/min hos denne gruppen), anbefales reduserte doser av Zometa (se også pkt. 4.4).

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/min)	Anbefalt dose Zometa*
> 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·timer / l) (CL_{Cr} = 75 ml/min). De lavere dosene som er anbefalt for pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes å gi samme AUC som observert hos pasienter med kreatininclearance på 75 ml/min.

Etter at behandling er initiert bør serumkreatinin måles før hver dose Zometa, 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 µmol/l), en økning på 0,5 mg/dl eller 44 µmol/l;
- Hos pasienter med unormal serumkreatinin ved behandlingsstart (> 1,4 mg/dl eller > 124 µmol/l), en økning på 1,0 mg/dl eller 88 µmol/l.

Kun når kreatininnivåene gikk tilbake, og lå innenfor en økning på 10% av verdien ved behandlingsstart, ble Zometa-behandlingen gjenopptatt i de kliniske studiene (se pkt. 4.4). Behandlingen med Zometa bør gjenopptas med samme dose som ble gitt før behandlingen ble avbrutt.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning, skal gis som én enkelt intravenøs infusjon. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter.

Zoledronsyre 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning, trenger ikke ytterligere fortynning hos pasienter med normal nyrefunksjon (definert som CL_{Cr} > 60 ml/min).

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

For tilberedning av reduserte doser til pasienter med CL_{Cr} ≤ 60 ml/min ved behandlingsstart, se tabell 1 nedenfor. Fjern det angitte volumet Zometaoppløsning fra flasken og erstatt dette med et

tilsvarende volum steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning til injeksjon, eller 5% glukoseoppløsning til injeksjon.

Tabell 1 Tilberedning av reduserte doser Zometa 4 mg/100 ml infusjonsløsning, oppløsning

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/min)	Fjern følgende mengde fra Zometa infusjonsvæske, oppløsning (ml)	Erstatt med følgende volum steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%), eller 5% glukoseoppløsning til injeksjon (ml)	Justert dose (mg zoledronsyre i 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning, må ikke blandes med andre infusjonsoppløsninger og skal administreres som én enkelt infusjon i en separat infusjonsslange.

Pasientene må være godt hydrert før og etter administrering av Zometa.

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 Zometa må pasientene vurderes for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.

Hos pasienter med risiko for hjertesvikt bør overhydrering unngås.

Hyperkalsemielaterte metabolske parametre, som serumnivået av kalsium, fosfat og magnesium, bør monitoreres nøye etter påbegynt behandling med Zometa. Hvis hypokalsemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi oppstår, kan det være nødvendig med tilleggsbehandling i en kort periode. Pasienter med ubehandlet hyperkalsemi har som regel en viss grad av nedsatt nyrefunksjon. En nøye monitorering av nyrefunksjonen bør derfor vurderes.

Zometa inneholder det samme virkestoffet som Aclasta (zoledronsyre). Pasienter som behandles med Zometa bør ikke behandles med Aclasta eller noen andre bisfosfonater samtidig, siden effekten av å kombinere disse midlene er ukjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med TIH og tegn til tydelig forverring av nyrefunksjonen bør det vurderes nøye hvorvidt den potensielle fordelen med behandling med Zometa oppveier mulig risiko.

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

Zometa er forbundet med tilfeller av nedsatt nyrefunksjon. Faktorer som kan øke risikoen for forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, allerede nedsatt nyrefunksjon, gjentatte behandlinger med Zometa og andre bisfosfonater, samt bruk av andre nefrotoksiske legemidler. Selv om risikoen reduseres ved å administrere 4 mg zoledronsyre over 15 minutter, kan forverring av

nyrefunksjonen fortsatt forekomme. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling til nyresvikt og dialyse har blitt rapportert hos pasienter etter oppstart eller etter en enkelt dose med 4 mg zoledronsyre. Økning i serumkreatinin kan også forekomme hos noen pasienter ved kronisk administrering av Zometa med anbefalte doser til forebygging av skjelettrelaterte hendelser, men mindre hyppig.

Pasientens serumkreatinin bør bestemmes før hver dose Zometa. Lavere doser zoledronsyre anbefales ved initiering av behandling hos pasienter med benmetastaser med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter som viser tegn til forverring av nyrefunksjonen i løpet av behandlingen, bør behandling med Zometa holdes tilbake. Behandling med Zometa bør kun gjenopptas når serumkreatinin igjen er innenfor en økning på 10% av verdien ved behandlingsstart. Behandling med Zometa bør gjenopptas med den samme dosen som ble gitt før behandlingsavbruddet.

Tatt i betraktning 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 $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ hos pasienter med TIH og som $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ eller $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ hos pasienter med kreft og benmetastaser), og kun begrensede farmakokinetiske data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved behandlingsstart (kreatinin clearance $< 30 \text{ ml/min}$), er bruk av Zometa ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

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

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven

Sjeldne tilfeller av osteonekrose i kjeven ("osteonecrosis of the jaw", ONJ) er rapportert i kliniske studier hos pasienter som får Zometa. Litteratur og erfaringer etter markedsføring tyder på en høyere frekvens med rapporter om ONJ ut fra tumortype (avansert brystkreft, myelomatose). En studie viste at ONJ forekom hyppigere hos pasienter med myelomatose sammenlignet med andre kreftformer (se pkt. 5.1).

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), strålingsbehandling mot hode og nakke, kortikosteroider.
- Tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, peridontal sykdom, invasive tannbehandlinger (f.eks. tanntrekking) og dårlig tilpasset protese.

Ved behandling med Zometa 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 tilstanden hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under behandling 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 osteonekrose i kjeven bør settes opp i nært samarbeid

mellem behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse i osteonekrose i kjeven. Midlertidig seponering av zoledronsyrebehandlingen bør vurderes inntil tilstanden bedres og medvirkende risikofaktorer reduseres der det er mulig.

Osteonekrose på 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 av osteonekrose andre steder, inkludert hofte og lårben. Dette har hovedsakelig vært rapportert hos voksne kreftpasienter behandlet med Zometa.

Muskelskjelettsmerter

Etter markedsføring er det rapportert om alvorlige, og i enkelte tilfeller funksjonsnedsettende smerter i ben, ledd og/eller i muskulatur hos pasienter som bruker Zometa. 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 Zometa eller med et annet bisfosfonat.

Atypiske frakturer i lårbenet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbenet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller ingen forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbensbrudd. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårben på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbensskaffet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbenet er tilrådelig i påvente av vurdering 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 ufullstendig lårbensbrudd.

Hypokalsemi

Hypokalsemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Zometa. Hjerterytmiske 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 bør utvises når Zometa gis sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypokalsemi, da de kan ha en synergistisk effekt som resulterer i alvorlig hypokalsemi (se pkt. 4.5). Kalsiumnivå i serum bør måles og hypokalsemi må korrigeres før start av behandling med Zometa. Pasienter bør få tilstrekkelig tilskudd av kalsium og D-vitamin.

Zometa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Hvis en saltvannsoppløsning (0,9 % w/v natriumkloridoppløsning) brukes til fortynning av Zometa før administrering, vil imidlertid natriumdosen bli høyere.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I kliniske studier ble Zometa gitt samtidig med vanlig brukte legemidler mot kreft, diuretika, antibiotika og analgetika uten at det oppsto kliniske interaksjoner. Zoledronsyre viser ingen vesentlig binding til plasmaproteiner og hemmer ikke humane P450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2), men ingen formelle kliniske interaksjonsstudier er blitt utført.

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

Forsiktighet bør utvises når Zometa brukes sammen med andre potensielt nefrotoksiske legemidler. En bør også være oppmerksom på mulig utvikling av hypomagnesemi under behandlingen.

Hos pasienter med myelomatose kan risikoen for svekket nyrefunksjon øke når Zometa brukes i kombinasjon med talidomid.

Forsiktighet skal utvises når Zometa 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 foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier med zoledronsyre hos dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Zometa skal ikke brukes under graviditet. Fertile kvinner bør frarådes å bli gravide.

Amming

Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i brystmelk hos kvinner. Zometa er kontraindisert hos kvinner som ammer (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 uttalte farmakologiske effekter, vurdert relatert til preparatets hemming av skjelettets kalsiummetabolisme, noe som medførte periparturient hypokalsemi, en klasseeffekt ved bisfosfonater, dystoni 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 ha en påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Zometa ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

En akutfasereaksjon er hyppig rapportert i løpet av 3 dager etter administrering av Zometa. Symptomene omfatter skjelettsmerter, feber, fatigue, artralgi, myalgi, stivhet og artritt med påfølgende hevelse i leddene. Disse symptomene opphørte vanligvis i løpet av få dager (se beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

De viktigste identifiserte risikoer ved bruk av Zometa ved godkjent indikasjon er: Redusert nyrefunksjon, osteonekrose i kjeven, akuttfasereaksjon, hypokalsemi, atrieflimmer, anafylaksi, interstitiell lungesykdom. Frekvensene for hver av disse identifiserte risikoene er vist i tabell 2.

Bivirkninger i tabellform

Følgende akkumulerte bivirkninger, gjengitt i tabell 2, er registrert i kliniske studier og rapporter etter markedsføring, hovedsakelig fra kronisk behandling med 4 mg zoledronsyre:

Tabell 2

Bivirkningene er angitt etter frekvens, der de mest vanlige er angitt først. Følgende inndeling 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).

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 inflammasjon
Sjeldne:	Uveitt
Svært sjeldne:	Episkleritt
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Hypertensjon, hypotensjon, atrieflimmer, hypotensjon som medfører synkope eller sirkulatorisk kollaps
Sjeldne:	Bradykardi, hjerterytmie (sekundært til hypokalsemi)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste, bronkokonstriksjon
Sjeldne:	Interstitial lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt
Mindre vanlige:	Diaré, forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi, stomatitt, munntørhet
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makuløst utslett), økt svetting

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Bensmerte, myalgi, artralgi, generell smerte
Mindre vanlige:	Muskelspasmer, osteonekrose i kjeven
Svært sjeldne	Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater) og andre anatomiske steder inkludert lårben og hofte
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri
Sjeldne:	Ervervet Fanconis syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Feber, influensalignende syndrom (inkludert tretthet, frysninger, sykdomsfølelse og rødme)
Mindre vanlige:	Asteni, perifert ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerte, irritasjon, hevelse, indurasjon), brystsmerte, vektøkning, anafylaktisk reaksjon/sjokk, urtikaria
Sjeldne:	Artritt og hevelse i ledd som et symptom på en akuttfasereaksjon
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Hypofosfatemi
Vanlige:	Økt kreatinin og urinsyre i blodet, hypokalsemi
Mindre vanlige:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sjeldne:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Zometa har blitt knyttet til rapporter om nedsatt nyrefunksjon. Det er gjort en samlet analyse av sikkerhetsdata fra Zometas registreringsstudier for forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet. Analysen viste at hyppigheten av hendelser av nedsatt nyrefunksjon mistenkt relatert til Zometa (bivirkninger) var som følger: myelomatose (3,2%), prostatakraft (3,1%), brystkreft (4,3%), lungekreft og andre solide tumorer (3,2%). Faktorer som kan øke potensialet for en forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon, mange behandlingsrunder med Zometa eller andre bisfosfonater og samtidig bruk av nefrotoksiske 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 én enkeltdose av 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Osteonekrose i kjeven

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

Atrieflimmer

I en 3-årig, randomisert, dobbeltblind, 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 2,5% (96 av 3862) og 1,9% (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis 5 mg zoledronsyre og placebo. Forekomsten 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 har ikke blitt observert i andre kliniske studier med zoledronsyre, inkludert de med 4 mg Zometa (zoledronsyre) gitt til kreftpasienter hver 3. til 4. uke. Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer i denne ene kliniske studien er ukjent.

Akuttfasereaksjon

Denne bivirkningsreaksjonen omfatter en rekke symptomer som feber, myalgi, hodepine, smerter i ekstremitetene, kvalme, oppkast, diaré, artralgi og artritt med påfølgende hevelse i ledd. Symptomstart er ≤ 3 dager etter infusjon av Zometa, og reaksjonen omtales også som “influensalignende” eller “post-dose”-symptomer.

Atypiske frakturer i lårbenet

Etter markedsføring har følgende bivirkninger blitt rapportert (frekvens sjelden):

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet (klassebivirkning for bisfosfonater).

Bivirkninger relatert til hypokalsemi

Hypokalsemi er identifisert som en betydelig risiko med Zometa for de godkjente indikasjonene. En gjennomgang av data fra både kliniske studier og tilfeller etter markedsføring gir tilstrekkelige bevis for en sammenheng mellom Zometa-behandling, den rapporterte hendelsen hypokalsemi og den sekundære utviklingen av hjerterytmie. 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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med akutt overdose med Zometa. Det er rapportert om feilbruk av zoledronsyre med doser på opptil 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) har blitt observert. Hvis hypokalsemi oppstår, bør infusjon av kalsiumglukonat gis når det er klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av benskdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08

Zoledronsyre tilhører klassen bisfosfonater og virker hovedsakelig på ben. Det er en hemmer av osteoklastisk benresorpsjon.

Bisfosfonatenes selektive virkning på ben, er basert på deres høye affinitet til mineralisert ben, men den nøyaktige molekylære mekanismen som fører til hemmet osteoklastisk aktivitet er fortsatt uklar. I langtidsstudier hos dyr, hemmer zoledronsyre benresorpsjon uten skadelig virkning på bendannelse, mineralisering eller benets mekaniske egenskaper.

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

- *In vivo*: Hemming av osteoklastisk benresorpsjon som endrer mikromiljøet i benmargen, og gjør det mindre stimulerende for kreftcellenes vekst, anti-angiogen aktivitet og smertestillende aktivitet.
- *In vitro*: Hemming av osteoblast proliferasjon, direkte cytostatisk og pro-apoptose 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 utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet

Den første randomiserte, dobbelt blinde, placebokontrollerte studien sammenlignet 4 mg zoledronsyre med placebo med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med prostatakrefte. Zoledronsyre 4 mg viste en signifikant reduksjon av andelen pasienter som opplevde minst én skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med mer enn 5 måneder, og redusert årlig insidens av hendelser per pasient - skjelett morbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 36% for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i 4 mg zoledronsyregruppen 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. Færre zoledronsyre 4 mgpasienter fikk patologiske frakturer. Behandlingseffekten var mindre uttalt hos pasienter med blastiske lesjoner. Effekresultater er vist i tabell 3.

I en annen studie, som inkluderte andre solide svulster enn i bryst- eller prostatakrefte, viste zoledronsyre 4 mg en signifikant reduksjon av andelen pasienter med en skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med mer enn 2 måneder, og redusert skjelett morbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 30,7% for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i 4 mg zoledronsyregruppen sammenlignet med placebogruppen. Effekresultater er vist i tabell 4.

Tabell 3 Effekresultater (prostatakreftpasienter som mottar hormonbehandling)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	38	49	17	25	26	33
p-verdi	0,028		0,052		0,119	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	488	321	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd	640
p-verdi	0,009		0,020		0,055	
Skjelettmorbiditetsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-verdi	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduksjon i 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 skjelett hendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Tabell 4 Effektnesultater (andre solide svulster enn bryst- eller prostatakrefte)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	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	
Median tid 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 i 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 skjelett hendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

I en tredje, randomisert, dobbelt blind, fase III studie ble 4 mg zoledronsyre eller pamidronat 90 mg hver 3. til 4. uke sammenlignet hos pasienter med myelomatose eller brystkreft med minst en skjelettllesjon. Resultatene viste at 4 mg zoledronsyre hadde sammenlignbar effekt med pamidronat 90 mg 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. Effektnesultatene er vist i tabell 5.

Tabell 5 Effekresultater (pasienter med brystkreft og myelomatose)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	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	
Median tid 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 i 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

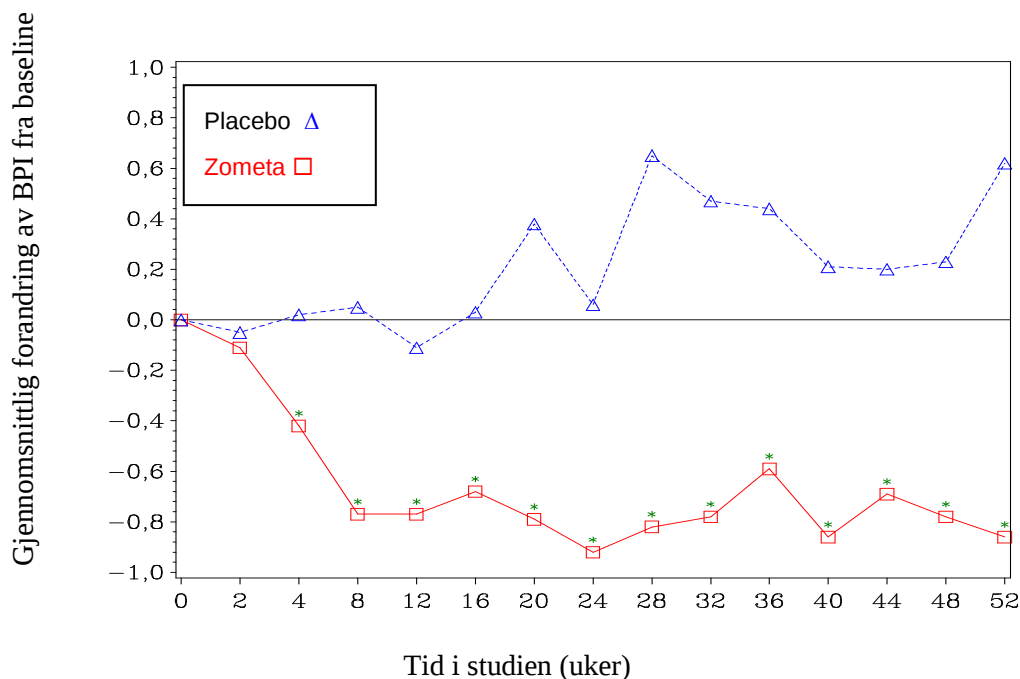
** Gjelder alle skjelett hendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

Zoledronsyre 4 mg ble også undersøkt i en dobbelt blind, randomisert, placebokontrollert studie hos 228 pasienter med påviste skjelettmetastaser fra brystkreft. Hensikten var å evaluere effekten av 4 mg zoledronsyre på rate ratio for skjelettrelaterte hendelser, 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 fjerde uke i ett år. Pasientene ble jevnt fordelt i zoledronsyre - og placebogruppene.

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 vs. 49,6% i placebogruppen (p=0,003). Median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen var ikke nådd ved studieslutt i zoledronsyregruppen, og var signifikant forlenget sammenlignet med placebo (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 placebo (figur 1). Smerte-score for zoledronsyre var konsekvent under baseline, og som følge av denne smertereduksjonen ble det sett en tendens til reduksjon i analgetisk score.

Figur 1 Gjennomsnittlig forandring av BPI-score fra baseline. Statistisk signifikante forskjeller (* $p < 0,05$) ved sammenlikning av behandlingene (4 mg zoledronsyre vs. placebo) er markert



CZOL446EUS122/SWOG-studien

Hovedmålet med denne observasjonsstudien var å estimere den kumulative insidensen av osteonekrose i kjeven (ONJ) etter 3 år hos kreftpasienter med benmetastaser som fikk zoledronsyre. Osteoklasthemmende behandling, annen kreftbehandling og tannpleie ble gitt når klinisk indisert for best mulig å representere akademisk og lokal pleie. Tannundersøkelse ved baseline var anbefalt, men ikke obligatorisk.

Blant de 3491 pasientene som kunne evalueres, ble det bekreftet 87 tilfeller av diagnosen ONJ. Den samlede estimerte kumulative insidensen av bekreftet ONJ etter 3 år var 2,8 % (95 % KI: 2,3-3,5 %). Ratene var 0,8 % ved år 1 og 2,0 % ved år 2. Raten for bekreftet ONJ etter 3 år var høyest for pasienter med myelomatose (4,3 %) og lavest for pasienter med brystkreft (2,4 %). Tilfeller med bekreftet ONJ var statistisk signifikant høyere hos pasienter med myelomatose ($p = 0,03$) enn for andre kreftformer kombinert.

Resultater fra kliniske studier ved behandling av TIH

Kliniske studier av tumorindusert hyperkalsemi (TIH), viste at effekten av zoledronsyre karakteriseres av en nedgang i serumkalsium og kalsiumutskillelse via urin. I dosebestemmende fase I studier hos pasienter med mild 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 i forhold til pamidronat 90 mg, 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 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater ble observert:

Tabell 6 Andel av pasienter med komplett respons i de kombinerte TIH studiene 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 albumin-korrigert serum kalsium til $\geq 2,9$ mmol/l) var 30 til 40 dager hos pasienter behandlet med zoledronsyre mot 17 dager hos de som ble behandlet med pamidronat 90 mg (p-verdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to zoledronsyredosene.

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

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

Pediatrisk populasjon

Resultater fra kliniske studier på alvorlig osteogenesis imperfecta hos pediatriske pasienter fra 1 til 17 år

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

Det primære endepunktet i studien var prosentvis endring fra baseline i benmineraltettheten 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 for hyppighet av brudd eller smerte var det ingen klare bevis for effekt. Bivirkningen brudd i lange rørknokler i underekstremitetene ble rapportert hos ca. 24% (femur) og 14% (tibia) av pasientene behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 12% og 5% av pasientene behandlet med pamidronat for alvorlig osteogenesis imperfecta uavhengig av sykdomstype og årsakssammenheng. Total hyppighet av brudd var sammenlignbar for pasienter behandlet med zoledronsyre og pasienter behandlet med pamidronat: 43% (32/74) vs 41% (31/76). Tolkning av risiko for brudd vanskeliggjøres ved at brudd er en vanlig hendelse hos pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta som en del av sykdommen.

Typen bivirkninger sett hos denne pasientgruppen tilsvarte de som tidligere er sett hos voksne med langtkomne maligniteter som involverer bein (se pkt. 4.8). Bivirkningene er angitt etter frekvens i tabell 7. Følgende inndeling 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 7 Bivirkninger observert hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta¹

Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Takykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Nasofaryngitt
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme
Vanlige:	Abdominal smerte
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Smerte i ekstremiteter, artralgi, smerte i muskler og skjelett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Feber, tretthet
Vanlige:	Akutfase-reaksjon, smerte
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Hypokalsemi
Vanlige:	Hypofosfatemi

¹ Bivirkninger med en hyppighet på < 5% ble vurdert medisinsk og det ble vist at disse tilfellene er i overensstemmelse med den veletablerte sikkerhetsprofilen til Zometa (se pkt. 4.8).

Hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta ser det ut som zoledronsyre er forbundet med en større risiko for akutfase-reaksjon, hypokalsemi og uforklarlig takykardi sammenlignet med pamidronat, men denne forskjellen minsket ved gjentatte infusjoner.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for indikasjonene behandling av tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk 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 benmetastaser, ga følgende dose-uavhengige farmakokinetiske data.

Etter å ha igangsatt infusjon av zoledronsyre økte plasmakonsentrasjonene av zoledronsyre raskt. Maksimal plasmakonsentrasjon ble oppnådd i slutten av infusjonsperioden, etterfulgt av et raskt fall til < 10% av maksimal plasmakonsentrasjon etter 4 timer og til < 1% av maksimal plasmakonsentrasjon etter 24 timer, med en påfølgende lang periode av svært lav konsentrasjon som ikke oversteg 0,1% av maksimal plasmakonsentrasjon før den andre infusjonen av zoledronsyre på dag 28.

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en trefaset prosess: Rask bifasisk eliminasjon 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 $39 \pm 16\%$ av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten hovedsakelig er bundet til benvev. Resten frigis svært langsomt fra benvevet 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% nedgang i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid.

Som for andre bisfosfonater, var det stor variasjon mellom pasientene mht de farmakokinetiske parametrene av zoledronsyre.

Ingen farmakokinetiske data på zoledronsyre er tilgjengelig hos pasienter med hyperkalsemi eller hos pasienter med svekket leverfunksjon. Zoledronsyre hemmer ikke humane P450 enzymer *in vitro*, omdannes ikke og i dyrestudier ble < 3% av administrert dose gjenfunnet i fæces, noe som tyder på at leverfunksjonen ikke har noen relevant rolle i farmakokinetikken av zoledronsyre.

Den renale clearance av zoledronsyre var korrelert til kreatinin clearance. Renal clearance utgjorde $75 \pm 33\%$ av total kreatinin clearance, som viste et gjennomsnitt på 84 ± 29 ml/min (varierte fra 22 til 143 ml/min) i de 64 kreftpasientene som ble studert. Populasjonsanalyser viste at for pasienter med kreatinin clearance 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 kreatinin clearance på 84 ml/min har. Kun begrenset farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance < 30 ml/min).

I en *in vitro* studie viste zoledronsyre lav affinitet til de cellulære humane blodkomponentene med en gjennomsnittlig blod til plasma-konsentrasjonsratio på 0,59 i et konsentrasjonsintervall fra 30 ng/ml til 5000 ng/ml. Plasmaproteinbindingen er lav, med den ubundne fraksjonen varierende fra 60 % ved 2 ng/ml til 77 % ved 2000 ng/ml zoledronsyre.

Spesielle pasientgrupper

Pediatriske pasienter

Begrensede farmakokinetiske data for barn med alvorlig osteogenesis imperfecta tyder på at farmakokinetikken til zoledronsyre hos barn fra 3 til 17 år tilsvarer farmakokinetikken for voksne ved samme dosenivå (mg/kg). Alder, kroppsvekt, kjønn og kreatininclearance synes ikke 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 var godt tolerert etter subkutan administrering hos rotter og intravenøs administrering hos hunder i doser opp til 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 opp til 52 uker, ble også godt tolerert.

Det mest vanlige funn i gjentatte doseringsstudier, var økt primær spongiosa i metafysene på lange rørknokler hos dyr i vekst. Dette funnet reflekterer substansens farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Sikkerhetsmarginene i forhold til nyrepåvirkning i langtidsstudier med gjentatte parenterale doser hos dyr var små, men de kumulative “no adverse event levels” (NOAELs) i enkeltdose- (1,6 mg/kg) og multiple dosestudier i opp til én måned (0,06–0,6 mg/kg/dag), indikerte ikke nyrepåvirkning ved doser som var ekvivalente eller høyere enn den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose. Gjentatt langtidsbehandling ved doser som innbefattet den høyeste tilsiktede humane terapeutiske dose med zoledronsyre, ga toksikologiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus, lever, milt, og lunger, samt ved det intravenøse injeksjonsstedet.

Reproduksjonstoksitet

Zoledronsyre var teratogent hos rotte ved subkutane doser $\geq 0,2$ mg/kg. Selv om det ikke ble observert

teratogen eller føtotoksisk effekt hos kanin, ble det funnet maternal toksisk effekt. Dystoki ble observert hos rotter ved den laveste dosen (0,01 mg/kg kroppsvekt).

Mutagenitet og karsinogent potensiale

Zoledronsyre var ikke mutagent i de utførte mutagenitetstestene, og karsinogentester ga ingen holdepunkter for karsinogent potensiale.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Mannitol
Natriumsitrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke komme i kontakt med noen typer oppløsninger som inneholder kalsium, og det må ikke blandes med eller gis intravenøst sammen med noen andre legemidler i den samme infusjonsslangen.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske: 3 år.

Etter første åpning: Fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusjonsvæske, oppløsning, brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk. Det bør normalt ikke gå lenger enn 24 timer ved 2°C - 8°C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml oppløsning i en transparent, fargeløs plastflaske (sykloolefinpolymer) lukket med en fluorkarbonpolymerdekket gummipropp av brombutylgummi og et flipplokk av aluminium/polypropylen.

Enkeltpakning som inneholder 1 flaske.

Multipakninger som inneholder 4 (4x 1) eller 5 (5x 1) flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ytterligere informasjon om håndtering av Zometa, inkludert informasjon om tilberedning av reduserte doser ved hjelp av Zometa ferdig oppløsning, finnes i pkt. 4.2.

Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen. Kun til engangsbruk.

Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

Helsepersonell rådes til å ikke tømme ubrukt Zometa i det lokale kloakkanlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/176/007-9

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20.03.2001

Dato for siste fornyelse: 20.03.2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

Eller

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at et pasientkort om osteonekrose i kjeven er implementert.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

SJAKTEL TIL 1 HETTEGLASS OG 1 AMPULLE SOM ENHETSPAKNING (INKLUDERT “BLUE BOX”)

SJAKTEL TIL 4 HETTEGLASS OG 4 AMPULLER SOM ENHETSPAKNING (INKLUDERT “BLUE BOX”)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zometa 4 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol og natriumsitrat.
Ampullen inneholder vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass à 4 mg
1 ampulle med oppløsningsmiddel 5 ml
4 hetteglass à 4 mg
4 ampuller med oppløsningsmiddel 5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Anvendes umiddelbart etter rekonstituering og fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/176/001	1 hetteglass og 1 ampulle
EU/1/01/176/002	4 hetteglass og 4 ampuller

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING**

Åpnes her

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**SJAKTEL TIL 1 HETTEGLASS OG 1 AMPULLE SOM DELPAKNING (UTEN “BLUE BOX”)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zometa 4 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol og natriumsitrat.
Ampullen inneholder vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass à 4 mg
1 ampulle med oppløsningsmiddel 5 ml
Del av multipakning bestående av 10 pakninger som hver inneholder 1 hetteglass og 1 ampulle

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anvendes umiddelbart etter rekonstituering og fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/176/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING**

Åpnes her

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**OMSLAGSETIKETT PÅ MULTIPAKNING PAKKET I FOLIE (INKLUDERT “BLUE BOX”)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zometa 4 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol og natriumsitrat.
Ampullen inneholder vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning

Multipakning bestående av 10 pakninger som hver inneholder 1 hetteglass og 1 ampulle med
oppløsningsmiddel 5 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anvendes umiddelbart etter rekonstituering og fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/01/176/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zometa 4 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Den tilberedte oppløsningen er holdbar 24 timer ved 2°C – 8°C.

MTinnehaber logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ AMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsmiddel til Zometa
Vann til injeksjonsvæsker 5 ml

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Bruk hele innholdet

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

SJAKTEL TIL 1 HETTEGLASS SOM ENHETSPAKNING (INKLUDERT "BLUE BOX")
SJAKTEL TIL 4 HETTEGLASS SOM ENHETSPAKNING (INKLUDERT "BLUE BOX")

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zometa 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 4 mg zolderonsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
4 hetteglass med 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anvendes umiddelbart etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/176/004	1 hetteglass
EU/1/01/176/005	4 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

Åpnes her

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**SJAKTEL TIL 1 HETTEGLASS SOM DELPAKNING (UTEN "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zometa 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 4 mg zolderonsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Del av multipakning bestående av 10 pakninger som hver inneholder 1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anvendes umiddelbart etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/01/176/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

Åpnes her

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**OMSLAGSETIKETT PÅ MULTIPAKNING PAKKET I FOLIE (INKLUDERT "BLUE BOX")****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zometa 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 4 mg zolderonsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat..

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Multipakning bestående av 10 pakninger som hver inneholder 1 hetteglass.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anvendes umiddelbart etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/176/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zometa 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MTinnehaver logo

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 flaske, 100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anvendes umiddelbart etter første åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/01/176/007 1 flaske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

100 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/176/007	1 flaske
EU/1/01/176/008	Multipakning (4x1 flaske)
EU/1/01/176/009	Multipakning (5x1 flaske)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE - YTTERKARTONG PÅ MULTIPAKNING (INKLUDERT “BLUE BOX”)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

Multipakning bestående av 4 pakninger, hver inneholder 1 flaske.

Multipakning bestående av 5 pakninger, hver inneholder 1 flaske.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anvendes umiddelbart etter første åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/01/176/008	Multipakning (4x1 flaske)
EU/1/01/176/009	Multipakning (5x1 flaske)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE - YTTERKARTONG FOR DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN “BLUE BOX”)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning
zoledronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 flaske inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Det inneholder også mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

100 ml

Del av en multipakning bestående av 4 pakninger, hver inneholder 1 flaske.

Del av en multipakning bestående av 5 pakninger, hver inneholder 1 flaske.

Skal ikke selges hver for seg.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Anvendes umiddelbart etter første åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/176/008	Multipakning (4x1 flaske)
EU/1/01/176/009	Multipakning (5x1 flaske)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zometa 4 mg pulver og væske til infusjonsvæske, oppløsning zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Zometa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Zometa
3. Hvordan Zometa brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zometa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zometa er og hva det brukes mot

Den aktive substansen i Zometa er zoledronsyre som tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Zoledronsyre virker ved å feste seg til ben og senke hastigheten av benomsetningen. Det brukes:

- **Til å forhindre skjelettkomplikasjoner**, f.eks. brudd hos voksne pasienter med skjelettmetastaser (spredning av kreft fra det stedet kreften opprinnelig oppstod til skjelettet).
- **Før å redusere mengden kalsium** i blodet hos voksne pasienter når det er for høyt på grunn av en svulst. Svulster kan påvirke normal benomsetning på en slik måte at større mengder kalsium frigis fra ben. Denne tilstanden kalles tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

2. Hva du må vite før du blir gitt Zometa

Følg alle instruksjoner fra legen din nøye.

Legen din vil ta blodprøver før du starter behandling med Zometa, og vil regelmessig sjekke din respons på behandlingen.

Du bør ikke få Zometa:

- hvis du ammer.
- dersom du er allergisk overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater (den gruppen legemidler som Zometa tilhører) eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Zometa:

- hvis du har eller har hatt **nyreproblemer**.
- hvis du har eller har hatt **smarter, hevelse eller nummenhet** i kjeven, en følelse av tung kjeve, eller hvis en tann har løsnet. Legen din kan anbefale deg å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Zometa.
- hvis du får **tannbehandling** eller skal gjennomgå en tannoperasjon, si ifra til tannlegen din at du behandles med Zometa og informer legen din om tannbehandlingen din.

Samtidig som du blir behandlet med Zometa, bør du opprettholde god munnhygiene (herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk.

Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller avgir puss (væsker), da dette kan være tegn på en tilstand som kalles osteonekrose i kjeven.

Pasienter som gjennomgår kjemoterapi og/eller strålebehandling, som tar steroider, som er under tannkirurgi, som ikke får rutinemessig tannlegebehandling, som har tannkjøttssykdom, som er røykere, eller som tidligere var behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forhindre skjelett lidelse) kan ha en høyere risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Lave nivåer av kalsium i blodet (hypokalsemi), som noen ganger fører til muskelkramper, tørr hud, brennende følelse, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Zometa. Uregelmessig hjerterytme (hjerterytmie), anfall, spasmer og rykninger (tetani) har blitt rapportert som en følge av alvorlig hypokalsemi. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende. Informer legen din umiddelbart dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du har hypokalsemi fra før, må det korrigeres før du tar første dose med Zometa. Du vil bli gitt tilstrekkelig kalsium- og D-vitamintilskudd.

Pasienter 65 år og eldre

Zometa kan gis til eldre fra 65 år og oppover. Det er ingenting som tyder på at det bør tas ekstra forsiktighetsregler.

Barn og ungdom

Bruk av Zometa er ikke anbefalt hos ungdom og barn under 18 år.

Andre legemidler og Zometa

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du sier ifra til legen dersom du også bruker:

- Aminoglykosider (legemidler brukt til behandling av alvorlige infeksjoner), kalsitonin (en type legemiddel som brukes til å behandle postmenopausal osteoporose og hyperkalsemi), loop-diuretika (en type legemiddel til å behandle høyt blodtrykk eller ødem) eller andre kalsiumsenkende legemidler, siden kombinasjonen av disse med bisfosfonater kan medføre at kalsiummengden i blodet blir for lav.
- Talidomid (et legemiddel som brukes for å behandle viss typer blodkreft som involverer skjelettet) eller andre legemidler som kan skade nyrene.
- Aclasta (et legemiddel som også inneholder zoledronsyre og som brukes ved behandling av osteoporose og andre sykdommer i skjelett som ikke skyldes kreft), eller et annet bisfosfonat, siden de kombinerte effektene av å ta disse legemidlene sammen med Zometa er ukjent.
- Antiangiogene legemidler (brukt i kreftbehandling), da kombinasjonen av disse med Zometa er blitt forbundet med økt risiko for vevsdød (osteonekrose) i kjevebenet.

Graviditet og amming

Du bør ikke bruke Zometa hvis du er gravid. Fortell legen din hvis du er, eller tror du er gravid.

Du må ikke bruke Zometa hvis du ammer.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin når du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det har vært sjeldne tilfeller av døsighet og søvnighet ved bruk av Zometa. Du bør derfor være forsiktig når du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppgaver som krever stor oppmerksomhet.

Zometa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Hvis legen bruker en saltvannsoppløsning til å fortynne Zometa, vil natriumdosen du får bli høyere.

3. Hvordan Zometa brukes

- Zometa skal kun gis av helsepersonell som er opplært i administrering av intravenøse bisfosfonater f.eks. via en blodåre (vene).
- Legen din vil anbefale at du drikker nok vann før hver behandling for å bidra til å forhindre uttørring.
- Følg nøye alle andre instruksjoner gitt av legen din, apoteket eller sykepleier.

Hvor mye Zometa gis

- Den vanlige enkeltdosen er 4 mg.
- Hvis du har nyreproblemer vil legen gi deg en lavere dose avhengig av alvorlighetsgraden av ditt nyreproblem.

Hvor ofte vil du få Zometa

- Hvis du får forebyggende behandling mot skjelettkomplikasjoner grunnet skjelettmetastaser vil du motta én infusjon av Zometa hver tredje til fjerde uke.
- Hvis du behandles for å redusere mengden kalsium i blodet ditt vil du vanligvis bare få én infusjon med Zometa.

Hvordan Zometa gis

- Zometa gis som et drypp (infusjon) i en blodåre (vene), og infusjonen vil vare i minst 15 minutter. Zometa bør administreres alene i en separat infusjonsslange.

Pasienter som ikke har for høyt kalsiuminnhold i blodet vil få forskrevet daglig tilskudd av kalsium og D-vitamin.

Dersom du har fått mer Zometa enn du skal ha

Dersom du har fått doser som er høyere enn det som er anbefalt, må du kontrolleres nøye av legen din. Dette er fordi du kan få unormale verdier av salter i blodet ditt (f.eks. unormale nivåer av kalsium, fosfat og magnesium) og/eller endringer i nyrefunksjonen, inkludert alvorlig svekkelse av nyrefunksjonen. Dersom kalsiumnivået ditt synker og blir for lavt kan du måtte få tilført kalsium ved infusjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De mest vanlige bivirkningene er som regel milde og vil sannsynligvis forsvinne etter kort tid.

Du må umiddelbart ta kontakt med legen din dersom følgende alvorlige bivirkninger oppstår:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslås vanligvis av legen din ved hjelp av spesifikke blodprøver).
- Lavt kalsiumnivå i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Smerter i munnen, tenner og/eller kjeven, hevelser eller sår som ikke gror i munnen eller kjeven, pussdannelse, nummenhet eller en følelse av tung kjeve, eller en tann som løsner. Dette kan være tegn på benskader i kjeven (osteonekrose). Informer legen og tannlegen din umiddelbart dersom du opplever slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Zometa eller etter at behandlingen er avsluttet.
- Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) har blitt sett hos pasienter som får zoledronsyre for postmenopausal osteoporose. Det er foreløpig uklart om zoledronsyre forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må si ifra til legen din dersom du opplever slike symptomer etter at du har fått zoledronsyre.
- Kraftig allergisk reaksjon: kortpustethet, hevelser (hovedsakelig i ansikt og hals).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Som en konsekvens av lave kalsiumnivåer; uregelmessige hjerteslag (hjertearytmi, sekundært til hypokalsemi).
- En nyrefunksjons-sykdom som kalles Fanconis syndrom (din lege kan normalt fastslå dette med visse urinprøver).

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Som en følge av lave kalsiumverdier: anfall, nummenhet og tetani (som en følge av hypokalsemi).
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- Osteonekrose har også svært sjeldent blitt sett på andre ben enn kjeven, spesielt hofte eller lår. Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever symptomer som begynnelse eller forverring av verk, smerte eller stivhet samtidig som du blir behandlet med Zometa eller etter at behandlingen er avsluttet.

Du må gi beskjed til legen din så snart som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Lavt fosfatnivå i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine og influensaliknende sykdomsbilde med feber, tretthet, svakhet, søvnighet, frysninger og ben-, ledd- og/eller muskelsmerter. I de fleste tilfellene er det ikke nødvendig med noen spesiell behandling og symptomene forsvinner etter kort tid (noen timer eller dager).
- Mage-tarmreaksjoner som kvalme og oppkast, samt tap av matlyst.
- Øyekatarr.
- Lavt nivå av røde blodceller (anemi).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner).
- Lavt blodtrykk.
- Brystsmerte.
- Hudreaksjoner (rødhet og hevelse) på infusjonsstedet, utslett, kløe.
- Høyt blodtrykk, kortpustethet, svimmelhet, angst, søvnforstyrrelser, smaksforstyrrelser, skjelving, kriblende følelse eller nummenhet i hender eller føtter, diaré, forstoppelse, magesmerter, munntørrehet.
- Lavt antall hvite blodceller og blodplater.
- Lavt nivå av magnesium og kalium i blodet. Legen din vil følge opp dette og ta nødvendige forholdsregler.
- Vektøkning.
- Økt svetting.
- Søvnighet.
- Tåkesyn, rennende øyne, lysfølsomhet (øyne).
- Plutselig kuldefølelse med besvimelse, svakhet eller kollaps.
- Pusteproblemer med hvesing eller hosting.
- Elveblest.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Langsom hjerterytme.
- Forvirring.
- Uvanlige brudd i lårbenet kan oppstå i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter som har vært behandlet for osteoporose lenge. Ta kontakt med legen din dersom du merker smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken siden dette kan være tidlige tegn på et mulig

- lårbensbrudd.
- Interstitial lungesykdom (inflammasjon i vevet rundt luftsekkene i lungene).
- Influensalignende symptomer inkludert leddgikt (artritt) og hevelse i leddene.
- Smertefull rødhet og/eller hevelse av øyet.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Besviming som følge av lavt blodtrykk.
- Kraftige smerter i ben, ledd og/eller muskler, som av og til reduserer funksjon og bevegelighet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zometa

Legen din, apoteket eller sykepleier vet hvordan Zometa skal oppbevares (se avsnitt 6).

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zometa

- Virkestoffet i Zometa er zoledronsyre. Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, natriumsitrat.

Hvordan Zometa ser ut og innholdet i pakningen

Zometa leveres som pulver i hetteglass. Et hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre.

Hver pakning inneholder hetteglasset med pulver, samt én ampulle med 5 ml vann til injeksjonsvæsker, som brukes til å løse opp pulveret.

Zometa leveres i enkeltpakninger med 1 eller 4 hetteglass og henholdsvis 1 eller 4 ampuller, og som multipakning med 10 (10x 1+1) hetteglass og ampuller. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen direkte eller lokal representant der det er tilgjengelig, for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Email: info@phoenixlabs.ie

Tel: +353 1 468 8900

ES

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

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 66833000

FR

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

PÅFØLGENDE INFORMASJON ER BARE BEREGNET PÅ HELSEPERSONELL

Hvordan tilberede og administrere Zometa

- Ved tilberedning av en infusjonsoppløsning med 4 mg zoledronsyre tilsettes, under aseptiske betingelser, 5 ml vann til injeksjonsvæsker fra den vedlagte ampullen til hetteglasset med Zometa pulveret. Hetteglasset rystes forsiktig slik at pulveret løses opp.
- Zometa oppløsningen (5 ml) fortynnes videre med 100 ml infusjonsvæske som ikke inneholder kalsium eller andre toverdige kationer. Dersom en lavere dose er nødvendig skal det først trekkes opp et nødvendig volum fra oppløsningen (4 mg/5 ml), som angitt under. Dette fortynnes så videre med 100 ml infusjonsvæske. For å unngå potensielle uforlikeligheter, bør infusjonsvæsken som brukes til fortynningen være enten 0,9% w/v natriumklorid eller 5% w/v glukoseoppløsning.

Bland ikke Zometa oppløsning med kalsiumholdige oppløsninger eller andre oppløsninger som inneholder toverdige kationer, som f.eks. Ringer-laktat infusjonsvæske.

Instruksjoner for tilberedning av lavere doser Zometa:

Trekk opp nødvendig volum av oppløsningen (4 mg/5 ml), som følger:

- 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
- Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes. Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen.
 - Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte og fortynnedefusjonsoppløsning brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk. Det bør normalt ikke gå lenger enn 24 timer ved 2°C – 8°C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.
 - Oppløsningen som inneholder zoledronsyre gis som en enkelt 15 minutters infusjon i en separat infusjonsslange. Hydreringsstatus hos pasientene må vurderes før og etter administrering av Zometa, for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.
 - Studier med flere typer infusjonssett laget av polyvinylklorid, polyetylen og polypropylen viste ingen uforlikelighet med Zometa.
 - Siden ingen data på forlikelighet av Zometa med andre intravenøst administrerte substanser er tilgjengelig, må ikke Zometa blandes med andre legemidler/substanser og bør alltid gis via et separat infusjonssett.

Oppbevaring av Zometa

- Oppbevar Zometa utilgjengelig og ute av syne for barn.
- Bruk ikke Zometa etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP.
- Uåpnet hetteglass krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Den fortynnete Zometa infusjonsoppløsning bør tas i bruk umiddelbart for å unngå mikrobiell kontaminering.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zometa 4 mg/5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Zometa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Zometa
3. Hvordan Zometa brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zometa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zometa er og hva det brukes mot

Den aktive substansen i Zometa er zoledronsyre som tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Zoledronsyre virker ved å feste seg til ben og senke hastigheten av benomsetningen. Det brukes:

- **Til å forhindre skjelettkomplikasjoner**, f.eks. brudd hos voksne pasienter med skjelettmetastaser (spredning av kreft fra det stedet kreften opprinnelig oppstod til skjelettet).
- **Før å redusere mengden kalsium** i blodet hos voksne pasienter når det er for høyt på grunn av en svulst. Svulster kan påvirke normal benomsetning på en slik måte at større mengder kalsium frigis fra ben. Denne tilstanden kalles tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

2. Hva du må vite før du blir gitt Zometa

Følg alle instruksjoner fra legen din nøye.

Legen din vil ta blodprøver før du starter behandling med Zometa, og vil regelmessig sjekke din respons på behandlingen.

Du bør ikke få Zometa:

- hvis du ammer.
- dersom du er allergisk overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater (den gruppen legemidler som Zometa tilhører) eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Zometa:

- hvis du har eller har hatt **nyreproblemer**.
- hvis du har eller har hatt **smarter, hevelse eller nummenhet** i kjeven, en følelse av tung kjeve, eller hvis en tann har løsnet. Legen din kan anbefale deg å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Zometa.
- hvis du får **tannbehandling** eller skal gjennomgå en tannoperasjon, si ifra til tannlegen din at du behandles med Zometa og informer legen din om tannbehandlingen din.

Samtidig som du blir behandlet med Zometa, bør du opprettholde god munnhygiene (herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk.

Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller avgir puss (væsker), da dette kan være tegn på en tilstand som kalles osteonekrose i kjeven.

Pasienter som gjennomgår kjemoterapi og/eller strålebehandling, som tar steroider, som er under tannkirurgi, som ikke får rutinemessig tannlegebehandling, som har tannkjøttssykdom, som er røykere, eller som tidligere var behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forhindre skjelett lidelse) kan ha en høyere risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Lave nivåer av kalsium i blodet (hypokalsemi), som noen ganger fører til muskelkramper, tørr hud, brennende følelse, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Zometa. Uregelmessig hjerterytme (hjerterytmie), anfall, spasmer og rykninger (tetani) har blitt rapportert som en følge av alvorlig hypokalsemi. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende. Informer legen din umiddelbart dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du har hypokalsemi fra før, må det korrigeres før du tar første dose med Zometa. Du vil bli gitt tilstrekkelig kalsium- og D-vitamintilskudd.

Pasienter 65 år og eldre

Zometa kan gis til eldre fra 65 år og oppover. Det er ingenting som tyder på at det bør tas ekstra forsiktighetsregler.

Barn og ungdom

Bruk av Zometa er ikke anbefalt hos ungdom og barn under 18 år.

Andre legemidler og Zometa

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du sier ifra til legen dersom du også bruker:

- Aminoglykosider (legemidler brukt til behandling av alvorlige infeksjoner), kalsitonin (en type legemiddel som brukes til å behandle postmenopausal osteoporose og hyperkalsemi), loop-diuretika (en type legemiddel til å behandle høyt blodtrykk eller ødem) eller andre kalsiumsenkende legemidler, siden kombinasjonen av disse med bisfosfonater kan medføre at kalsiummengden i blodet blir for lav.
- Talidomid (et legemiddel som brukes for å behandle viss typer blodkreft som involverer skjelettet) eller andre legemidler som kan skade nyrene.
- Aclasta (et legemiddel som også inneholder zoledronsyre og som brukes ved behandling av osteoporose og andre sykdommer i skjelett som ikke skyldes kreft), eller et annet bisfosfonat, siden de kombinerte effektene av å ta disse legemidlene sammen med Zometa er ukjent.
- Antiangiogene legemidler (brukt i kreftbehandling), da kombinasjonen av disse med Zometa er blitt forbundet med økt risiko for vevsdød (osteonekrose) i kjevebenet.

Graviditet og amming

Du bør ikke bruke Zometa hvis du er gravid. Fortell legen din hvis du er, eller tror du er gravid.

Du må ikke bruke Zometa hvis du ammer.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin når du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det har vært sjeldne tilfeller av døsighet og søvnighet ved bruk av Zometa. Du bør derfor være forsiktig når du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppgaver som krever stor oppmerksomhet.

Zometa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Hvis legen bruker en saltvannsoppløsning til å fortynne Zometa, vil natriumdosen du får bli høyere.

3. Hvordan Zometa brukes

- Zometa skal kun gis av helsepersonell som er opplært i administrering av intravenøse bisfosfonater f.eks. via en blodåre (vene).
- Legen din vil anbefale at du drikker nok vann før hver behandling for å bidra til å forhindre uttørring.
- Følg nøye alle andre instruksjoner gitt av legen din, apoteket eller sykepleier.

Hvor mye Zometa gis

- Den vanlige enkeltdosen er 4 mg.
- Hvis du har nyreproblemer vil legen gi deg en lavere dose avhengig av alvorlighetsgraden av ditt nyreproblem.

Hvor ofte vil du få Zometa

- Hvis du får forebyggende behandling mot skjelettkomplikasjoner grunnet skjelettmetastaser vil du motta én infusjon av Zometa hver tredje til fjerde uke.
- Hvis du behandles for å redusere mengden kalsium i blodet ditt vil du vanligvis bare få én infusjon med Zometa.

Hvordan Zometa gis

- Zometa gis som et drypp (infusjon) i en blodåre (vene), og infusjonen vil vare i minst 15 minutter. Zometa bør administreres alene i en separat infusjonsslange.

Pasienter som ikke har for høyt kalsiuminnhold i blodet vil få forskrevet daglig tilskudd av kalsium og D-vitamin.

Dersom du har fått mer Zometa enn du skal ha

Dersom du har fått doser som er høyere enn det som er anbefalt, må du kontrolleres nøye av legen din. Dette er fordi du kan få unormale verdier av salter i blodet ditt (f.eks. unormale nivåer av kalsium, fosfat og magnesium) og/eller endringer i nyrefunksjonen, inkludert alvorlig svekkelse av nyrefunksjonen. Dersom kalsiumnivået ditt synker og blir for lavt kan du måtte få tilført kalsium ved infusjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De mest vanlige bivirkningene er som regel milde og vil sannsynligvis forsvinne etter kort tid.

Du må umiddelbart ta kontakt med legen din dersom følgende alvorlige bivirkninger oppstår:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslås vanligvis av legen din ved hjelp av spesifikke blodprøver).
- Lavt kalsiumnivå i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Smerter i munnen, tenner og/eller kjeven, hevelser eller sår som ikke gror i munnen eller kjeven, pussdannelse, nummenhet eller en følelse av tung kjeve, eller en tann som løsner. Dette kan være tegn på benskader i kjeven (osteonekrose). Informer legen og tannlegen din umiddelbart dersom du opplever slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Zometa eller etter at behandlingen er avsluttet.
- Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) har blitt sett hos pasienter som får zoledronsyre for postmenopausal osteoporose. Det er foreløpig uklart om zoledronsyre forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må si ifra til legen din dersom du opplever slike symptomer etter at du har fått zoledronsyre.
- Kraftig allergisk reaksjon: kortpustethet, hevelser (hovedsakelig i ansikt og hals).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Som en konsekvens av lave kalsiumnivåer; uregelmessige hjerteslag (hjertearytmi, sekundært til hypokalsemi).
- En nyrefunksjons-sykdom som kalles Fanconis syndrom (din lege kan normalt fastslå dette med visse urinprøver).

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Som en følge av lave kalsiumverdier: anfall, nummenhet og tetani (som en følge av hypokalsemi).
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- Osteonekrose har også svært sjeldent blitt sett på andre ben enn kjeven, spesielt hofte eller lår. Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever symptomer som begynnelse eller forverring av verk, smerte eller stivhet samtidig som du blir behandlet med Zometa eller etter at behandlingen er avsluttet.

Du må gi beskjed til legen din så snart som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Lavt fosfatnivå i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine og influensaliknende sykdomsbilde med feber, tretthet, svakhet, søvnighet, frysninger og ben-, ledd- og/eller muskelsmerter. I de fleste tilfellene er det ikke nødvendig med noen spesiell behandling og symptomene forsvinner etter kort tid (noen timer eller dager).
- Mage-tarmreaksjoner som kvalme og oppkast, samt tap av matlyst.
- Øyekatarr.
- Lavt nivå av røde blodceller (anemi).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner).
- Lavt blodtrykk.
- Brystsmerte.
- Hudreaksjoner (rødhet og hevelse) på infusjonsstedet, utslett, kløe.
- Høyt blodtrykk, kortpustethet, svimmelhet, angst, søvnforstyrrelser, smaksforstyrrelser, skjelving, kriblende følelse eller nummenhet i hender eller føtter, diaré, forstoppelse, magesmerter, munntørrehet.
- Lavt antall hvite blodceller og blodplater.
- Lavt nivå av magnesium og kalium i blodet. Legen din vil følge opp dette og ta nødvendige forholdsregler.
- Vektøkning.
- Økt svetting.
- Søvnighet.
- Tåkesyn, rennende øyne, lysfølsomhet (øyne).
- Plutselig kuldefølelse med besvimelse, svakhet eller kollaps.
- Pusteproblemer med hvesing eller hosting.
- Elveblest.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Langsom hjerterytme.
- Forvirring.
- Uvanlige brudd i lårbenet kan oppstå i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter som har vært behandlet for osteoporose lenge. Ta kontakt med legen din dersom du merker smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken siden dette kan være tidlige tegn på et mulig

- lårbensbrudd.
- Interstitial lungesykdom (inflammasjon i vevet rundt luftsekkene i lungene).
- Influensalignende symptomer inkludert leddgikt (artritt) og hevelse i leddene.
- Smertefull rødhet og/eller hevelse av øyet.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Besviming som følge av lavt blodtrykk.
- Kraftige smerter i ben, ledd og/eller muskler, som av og til reduserer funksjon og bevegelighet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zometa

Legen din, apoteket eller sykepleier vet hvordan Zometa skal oppbevares (se avsnitt 6).

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zometa

- Virkestoffet i Zometa er zoledronsyre. Ett hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.
- Andre innholdsstoffer er: mannitol, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zometa ser ut og innholdet i pakningen

Zometa leveres som et væskekonsentrat i hetteglass. Et hetteglass inneholder 4 mg zoledronsyre.

Hver pakning inneholder hetteglasset med konsentratet. Zometa finnes i enkeltpakninger med 1 eller 4 hetteglass og som multipakninger med 10 (10x1) hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Eller

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

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen direkte eller lokal representant der det er tilgjengelig, for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Email: info@phoenixlabs.ie

Tel: +353 1 468 8900

ES

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

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 66833000

FR

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

PÅFØLGENDE INFORMASJON ER BARE BEREGNET PÅ HELSEPERSONELL

Hvordan tilberede og administrere Zometa

- Ved tilberedning av en infusjonsoppløsning med 4 mg zoledronsyre, skal Zometa konsentratet (5,0 ml) fortynnes videre med 100 ml infusjonsvæske som ikke inneholder kalsium eller andre toverdige kationer. Dersom en lavere dose Zometa er nødvendig skal det først trekkes opp et nødvendig volum, som angitt under. Dette fortynnes så videre med 100 ml infusjonsvæske. For å unngå potensielle uforlikeligheter, bør infusjonsvæsken som brukes til fortynningen være enten 0,9% w/v natriumklorid eller 5% w/v glukoseoppløsning.

Bland ikke Zometa oppløsning med kalsiumholdige oppløsninger eller andre oppløsninger som inneholder toverdige kationer, som f.eks. Ringer-laktat infusjonsvæske.

Instruksjoner for tilberedning av lavere doser Zometa:

Trekk opp nødvendig volum av konsentratet, som følger:

- 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
- Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes. Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen.
 - Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortynnede infusjonsoppløsning brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk. Det bør normalt ikke gå lenger enn 24 timer ved 2°C – 8°C. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.
 - Oppløsningen som inneholder zoledronsyre gis som en enkelt 15 minutters infusjon i en separat infusjonsslange. Hydreringsstatus hos pasientene må vurderes før og etter administrering av Zometa, for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.
 - Studier med flere typer infusjonssett laget av polyvinylklorid, polyetylen og polypropylen viste ingen uforlikelighet med Zometa.
 - Siden ingen data på forlikelighet av Zometa med andre intravenøst administrerte substanser er tilgjengelig, må ikke Zometa blandes med andre legemidler/substanser og bør alltid gis via et separat infusjonssett.

Oppbevaring av Zometa

- Oppbevar Zometa utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Zometa etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP.
- Uåpnet hetteglass krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Den fortynnede Zometa infusjonsoppløsning bør tas i bruk umiddelbart for å unngå mikrobiell kontaminering.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning zoledronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Zometa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Zometa
3. Hvordan Zometa brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zometa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zometa er og hva det brukes mot

Den aktive substansen i Zometa er zoledronsyre som tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Zoledronsyre virker ved å feste seg til ben og senke hastigheten av benomsetningen. Det brukes:

- **Til å forhindre skjelettkomplikasjoner**, f.eks. brudd hos voksne pasienter med skjelettmetastaser (spredning av kreft fra det stedet kreften opprinnelig oppstod til skjelettet).
- **Før å redusere mengden kalsium** i blodet hos voksne pasienter når det er for høyt på grunn av en svulst. Svulster kan påvirke normal benomsetning på en slik måte at større mengder kalsium frigis fra ben. Denne tilstanden kalles tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

2. Hva du må vite før du blir gitt Zometa

Følg alle instruksjoner fra legen din nøye.

Legen din vil ta blodprøver før du starter behandling med Zometa, og vil regelmessig sjekke din respons på behandlingen.

Du bør ikke få Zometa:

- hvis du ammer.
- dersom du er allergisk overfor zoledronsyre, andre bisfosfonater (den gruppen legemidler som Zometa tilhører) eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Zometa:

- hvis du har eller har hatt **nyreproblemer**.
- hvis du har eller har hatt **smarter, hevelse eller nummenhet** i kjeven, en følelse av tung kjeve, eller hvis en tann har løsnet. Legen din kan anbefale deg å gjennomgå en tannundersøkelse før du starter behandlingen med Zometa.
- hvis du får **tannbehandling** eller skal gjennomgå en tannoperasjon, si ifra til tannlegen din at du behandles med Zometa og informer legen din om tannbehandlingen din.

Samtidig som du blir behandlet med Zometa, bør du opprettholde god munnhygiene (herunder pusse tennene regelmessig) og ha rutinemessig tannlegesjekk.

Ta øyeblikkelig kontakt med legen og tannlegen din hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller avgir puss (væsker), da dette kan være tegn på en tilstand som kalles osteonekrose i kjeven.

Pasienter som gjennomgår kjemoterapi og/eller strålebehandling, som tar steroider, som er under tannkirurgi, som ikke får rutinemessig tannlegebehandling, som har tannkjøttssykdom, som er røykere, eller som tidligere var behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forhindre skjelett lidelse) kan ha en høyere risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Lave nivåer av kalsium i blodet (hypokalsemi), som noen ganger fører til muskelkramper, tørr hud, brennende følelse, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Zometa. Uregelmessig hjerterytme (hjerterytmie), anfall, spasmer og rykninger (tetani) har blitt rapportert som en følge av alvorlig hypokalsemi. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende. Informer legen din umiddelbart dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du har hypokalsemi fra før, må det korrigeres før du tar første dose med Zometa. Du vil bli gitt tilstrekkelig kalsium- og D-vitamintilskudd.

Pasienter 65 år og eldre

Zometa kan gis til eldre fra 65 år og oppover. Det er ingenting som tyder på at det bør tas ekstra forsiktighetsregler.

Barn og ungdom

Bruk av Zometa er ikke anbefalt hos ungdom og barn under 18 år.

Andre legemidler og Zometa

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du sier ifra til legen dersom du også bruker:

- Aminoglykosider (legemidler brukt til behandling av alvorlige infeksjoner), kalsitonin (en type legemiddel som brukes til å behandle postmenopausal osteoporose og hyperkalsemi), loop-diuretika (en type legemiddel til å behandle høyt blodtrykk eller ødem) eller andre kalsiumsenkende legemidler, siden kombinasjonen av disse med bisfosfonater kan medføre at kalsiummengden i blodet blir for lav.
- Talidomid (et legemiddel som brukes for å behandle viss typer blodkreft som involverer skjelettet) eller andre legemidler som kan skade nyrene.
- Aclasta (et legemiddel som også inneholder zoledronsyre og som brukes ved behandling av osteoporose og andre sykdommer i skjelett som ikke skyldes kreft), eller et annet bisfosfonat, siden de kombinerte effektene av å ta disse legemidlene sammen med Zometa er ukjent.
- Antiangiogene legemidler (brukt i kreftbehandling), da kombinasjonen av disse med Zometa er blitt forbundet med økt risiko for vevsdød (osteonekrose) i kjevebenet.

Graviditet og amming

Du bør ikke bruke Zometa hvis du er gravid. Fortell legen din hvis du er, eller tror du er gravid.

Du må ikke bruke Zometa hvis du ammer.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin når du er gravid eller ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Det har vært sjeldne tilfeller av døsighet og søvnighet ved bruk av Zometa. Du bør derfor være forsiktig når du kjører, bruker maskiner eller utfører andre oppgaver som krever stor oppmerksomhet.

Zometa inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Hvis legen bruker en saltvannsoppløsning til å fortynne Zometa, vil natriumdosen du får bli høyere.

3. Hvordan Zometa brukes

- Zometa skal kun gis av helsepersonell som er opplært i administrering av intravenøse bisfosfonater f.eks. via en blodåre (vene).
- Legen din vil anbefale at du drikker nok vann før hver behandling for å bidra til å forhindre uttørring.
- Følg nøye alle andre instruksjoner gitt av legen din, apoteket eller sykepleier.

Hvor mye Zometa gis

- Den vanlige enkeltdosen er 4 mg.
- Hvis du har nyreproblemer vil legen gi deg en lavere dose avhengig av alvorlighetsgraden av ditt nyreproblem.

Hvor ofte vil du få Zometa

- Hvis du får forebyggende behandling mot skjelettkomplikasjoner grunnet skjelettmetastaser vil du motta én infusjon av Zometa hver tredje til fjerde uke.
- Hvis du behandles for å redusere mengden kalsium i blodet ditt vil du vanligvis bare få én infusjon med Zometa.

Hvordan Zometa gis

- Zometa gis som et drypp (infusjon) i en blodåre (vene), og infusjonen vil vare i minst 15 minutter. Zometa bør administreres alene i en separat infusjonsslange.

Pasienter som ikke har for høyt kalsiuminnhold i blodet vil få forskrevet daglig tilskudd av kalsium og D-vitamin.

Dersom du har fått mer Zometa enn du skal ha

Dersom du har fått doser som er høyere enn det som er anbefalt, må du kontrolleres nøye av legen din. Dette er fordi du kan få unormale verdier av salter i blodet ditt (f.eks. unormale nivåer av kalsium, fosfat og magnesium) og/eller endringer i nyrefunksjonen, inkludert alvorlig svekkelse av nyrefunksjonen. Dersom kalsiumnivået ditt synker og blir for lavt kan du måtte få tilført kalsium ved infusjon.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De mest vanlige bivirkningene er som regel milde og vil sannsynligvis forsvinne etter kort tid.

Du må umiddelbart ta kontakt med legen din dersom følgende alvorlige bivirkninger oppstår:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (fastslås vanligvis av legen din ved hjelp av spesifikke blodprøver).
- Lavt kalsiumnivå i blodet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Smerter i munnen, tenner og/eller kjeven, hevelser eller sår som ikke gror i munnen eller kjeven, pussdannelse, nummenhet eller en følelse av tung kjeve, eller en tann som løsner. Dette kan være tegn på benskader i kjeven (osteonekrose). Informer legen og tannlegen din umiddelbart dersom du opplever slike symptomer samtidig som du blir behandlet med Zometa eller etter at behandlingen er avsluttet.
- Uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer) har blitt sett hos pasienter som får zoledronsyre for postmenopausal osteoporose. Det er foreløpig uklart om zoledronsyre forårsaker denne uregelmessige hjerterytmen, men du må si ifra til legen din dersom du opplever slike symptomer etter at du har fått zoledronsyre.
- Kraftig allergisk reaksjon: kortpustethet, hevelser (hovedsakelig i ansikt og hals).

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Som en konsekvens av lave kalsiumnivåer; uregelmessige hjerteslag (hjertearytmi, sekundært til hypokalsemi).
- En nyrefunksjons-sykdom som kalles Fanconis syndrom (din lege kan normalt fastslå dette med visse urinprøver).

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Som en følge av lave kalsiumverdier: anfall, nummenhet og tetani (som en følge av hypokalsemi).
- Snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- Osteonekrose har også svært sjeldent blitt sett på andre ben enn kjeven, spesielt hofte eller lår. Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever symptomer som begynnelse eller forverring av verk, smerte eller stivhet samtidig som du blir behandlet med Zometa eller etter at behandlingen er avsluttet.

Du må gi beskjed til legen din så snart som mulig dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Lavt fosfatnivå i blodet.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Hodepine og influensaliknende sykdomsbilde med feber, tretthet, svakhet, søvnighet, frysninger og ben-, ledd- og/eller muskelsmerter. I de fleste tilfellene er det ikke nødvendig med noen spesiell behandling og symptomene forsvinner etter kort tid (noen timer eller dager).
- Mage-tarmreaksjoner som kvalme og oppkast, samt tap av matlyst.
- Øyekatarr.
- Lavt nivå av røde blodceller (anemi).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner).
- Lavt blodtrykk.
- Brystsmerte.
- Hudreaksjoner (rødhet og hevelse) på infusjonsstedet, utslett, kløe.
- Høyt blodtrykk, kortpustethet, svimmelhet, angst, søvnforstyrrelser, smaksforstyrrelser, skjelving, kriblende følelse eller nummenhet i hender eller føtter, diaré, forstoppelse, magesmerter, munntørrehet.
- Lavt antall hvite blodceller og blodplater.
- Lavt nivå av magnesium og kalium i blodet. Legen din vil følge opp dette og ta nødvendige forholdsregler.
- Vektøkning.
- Økt svetting.
- Søvnighet.
- Tåkesyn, rennende øyne, lysfølsomhet (øyne).
- Plutselig kuldefølelse med besvimelse, svakhet eller kollaps.
- Pusteproblemer med hvesing eller hosting.
- Elveblest.

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Langsom hjerterytme.
- Forrvirrig.
- Uvanlige brudd i lårbenet kan oppstå i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter som har vært behandlet for osteoporose lenge. Ta kontakt med legen din dersom du merker smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken siden dette kan være tidlige tegn på et mulig

- lårbensbrudd.
- Interstitial lungesykdom (inflammasjon i vevet rundt luftsekkene i lungene).
- Influensalignende symptomer inkludert leddgikt (artritt) og hevelse i leddene.
- Smertefull rødhet og/eller hevelse av øyet.

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- Besviming som følge av lavt blodtrykk.
- Kraftige smerter i ben, ledd og/eller muskler, som av og til reduserer funksjon og bevegelighet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zometa

Legen din, apoteket eller sykepleier vet hvordan Zometa skal oppbevares (se avsnitt 6).

Etter første åpning skal Zometa infusjonsvæske, oppløsning, fortrinnsvis anvendes umiddelbart. Dersom oppløsningen ikke anvendes umiddelbart bør den lagres i kjøleskap ved 2°C - 8°C.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zometa

- Virkestoff er zoledronsyre. En flaske inneholder 4 mg zoledronsyre, tilsvarende 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.
- Andre innholdsstoffer er: mannitol, natriumsitrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Zometa ser ut og innholdet i pakningen

Zometa leveres som en oppløsning i en klar, fargeløs plastflaske. En flaske inneholder 100 ml oppløsning.

Zometa leveres som en enkeltpakning som inneholder 1 flaske eller i flerpakninger som inneholder 4 eller 5 pakninger, hver med 1 flaske. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Eller

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

Spania

Ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen direkte eller lokal representant der det er tilgjengelig, for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Email: info@phoenixlabs.ie

Tel: +353 1 468 8900

ES

BCNFarma, S.L.
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España

Tel: + 34 932 684 208

Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 66833000

FR

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

PÅFØLGENDE INFORMASJON ER BARE BEREGNET PÅ HELSEPERSONELL

Hvordan tilberede og administrere Zometa

- Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 4 mg zoledronsyre i 100 ml infusjonsvæske, oppløsning, som er klar til bruk hos pasienter med normal nyrefunksjon.
- Kun til engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kasseres. Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes. Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen.
- Fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusjonsvæske, oppløsning, brukes umiddelbart etter første åpning. Dersom den ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk. Det bør normalt ikke gå lenger enn 24 timer ved 2°C - 8°C dersom ikke fortynning har blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Oppløsning som oppbevares i kjøleskap må tempereres til romtemperatur før administrering.
- Zoledronsyre oppløsning må ikke fortynnes videre eller blandes med andre infusjonsoppløsninger. Den gis som en enkelt 15 minutters infusjon i en separat infusjonsslange. Hydreringsstatus hos pasientene må vurderes før og etter administrering av Zometa, for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.
- Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning er klar til bruk, Det er ikke behov for ytterligere tilberedning for pasienter med normal nyrefunksjon . Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon bør det tilberedes reduserte doser som beskrevet nedenfor.

For tilberedning av reduserte doser til pasienter med $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min ved behandlingsstart, se tabell 1 nedenfor. Fjern det angitte volumet av Zometa-oppløsningen fra flasken og erstatt dette med et tilsvarende volum steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning til injeksjon, eller 5% glukoseoppløsning til injeksjon.

Tabell 1 Tilberedning av reduserte doser Zometa 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/min)	Fjern følgende mengde av Zometa infusjonsvæske, oppløsning (ml)	Erstatt med følgende volum steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%), eller 5% glukoseoppløsning til injeksjon (ml)	Justert dose (mg zoledronsyre 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

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

- Studier med flere typer infusjonssett laget av polyvinylklorid, polyetylen og polypropylen viste ingen uforlikelighet med Zometa.
- Siden ingen data på forlikelighet av Zometa med andre intravenøst administrerte substanser er tilgjengelig, må ikke Zometa blandes med andre legemidler/substanser og bør alltid gis via et separat infusjonssett.

Oppbevaring av Zometa

- Oppbevar Zometa utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Zometa etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP.
- Uåpnet flaske krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Etter åpning bør preparatet tas i bruk umiddelbart for å unngå mikrobiell kontaminering.