

16. november 2015

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zoledronsyre "Orion", koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

27966

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 4 mg zoledronsyre, svarende til 4,264 mg zoledronsyremonohydrat.

En ml koncentrat indeholder 0,8 mg zoledronsyre (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Et hætteglas indeholder omtrent 5,63 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar og farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse af skeletrelaterede hændelser (patologiske frakturer, spinal kompression, strålebehandling eller operation af knogler, eller tumorinduceret hyperkalcæmi) hos voksne patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser.

Behandling af voksne patienter med tumorinduceret hyperkalcæmi (TIH).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Zoledronsyre "Orion" må kun udskrives og administreres til patienter af sundhedspersonale med erfaring i administration af intravenøse bisfosfonater.

**Dosering**

*Forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser*

*Voksne og ældre*

Anbefalet dosis til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser er 4 mg zoledronsyre hver 3. til 4. uge.

Patienterne bør også tage oralt calciumtilskud på 500 mg samt 400 IE D-vitamin daglig.

I beslutningen om at behandle patienter med knoglemetastaser for at forebygge knoglerelaterede hændelser bør det tages med i betragtning, at behandlingen først har effekt efter 2-3 måneder.

*Behandling af TIH*

*Voksne og ældre*

Den anbefalede dosis ved hyperkalcæmi (albuminkorrigeret serumcalcium ≥12,0 mg/dl eller 3,0 mmol/l) er en enkelt dosis på 4 mg zoledronsyre.

*Nyreinsufficiens*

*TIH:*

Behandling med Zoledronsyre "Orion" til TIH-patienter, som også har svær nyreinsufficiens, bør kun overvejes efter vurdering af risici og fordele ved behandlingen. I kliniske forsøg blev patienter med serum-kreatinin >400 μmol/l eller >4,5 mg/dl ekskluderet. Det er ikke nødvendigt at dosisjustere patienter med TIH og serum-kreatinin <400 μmol/l eller <4,5 mg/dl (se pkt. 4.4).

*Forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser*

Når behandling med Zoledronsyre "Orion" initieres hos patienter med multipelt myelom eller knoglemetastatisk skade fra solide tumorer bør serum-kreatinin og kreatininclearence (CLcr) bestemmes. CLcr beregnes ud fra serum-kreatinin ved brug af Cockeroft-Gault formlen. Zoledronsyre "Orion" anbefales ikke til patienter, der før behandlingen initieres, har svær nyreinsufficiens, som i denne population er defineret som CLcr <30 ml/min. I kliniske forsøg med Zoledronsyre "Orion" blev patienter med serum-kreatinin >265 µmol/l eller >3,0 mg/dl ekskluderet.

Til patienter med knoglemetastaser, der før behandlingen initieres, har mild til moderat nyreinsufficiens, som i denne population er defineret som CLcr 30-60 ml/min, anbefales følgende dosis af Zoledronsyre "Orion" (se også pkt. 4.4):

|  |  |
| --- | --- |
| **Baseline kreatinin clearance (ml/min)** | **Anbefalet dosis af Zoledronsyre "Orion"\*** |
| > 60 | 4,0 mg zoledronsyre |
| 50–60 | 3,5 mg\* zoledronsyre |
| 40–49 | 3,3 mg\* zoledronsyre |
| 30–39 | 3,0 mg\* zoledronsyre |

**\*** Dosis er beregnet ud fra forudsætning om et mål-AUC på 0,66 (mg•t/l) (CLcr = 75 ml/min). Den nedsatte dosis til patienter med nyreinsufficiens forventes at give samme AUC, som er set hos patienter med kreatinin clearence på 75 ml/min.

Efter påbegyndelse af behandling bør serum-kreatinin måles før hver dosis af Zoledronsyre "Orion", og behandlingen bør tilbageholdes, hvis nyrefunktionen forværres. Forværring af nyrefunktion blev i kliniske studier defineret som følger:

- Øgning på 0,5 mg/dl eller 44 μmol/l hos patienter med normal serum-kreatinin ved baseline (<1,4 mg/dl eller <124 μmol/l).

- Øgning på 1,0 mg/dl eller 88 μmol/l hos patienter med abnorm kreatinin ved baseline (>1,4 mg/dl eller >124 μmol/l).

I kliniske studier blev behandling med Zoledronsyre "Orion" først genoptaget, når kreatinin-niveauet faldt inden for 10% over baselineværdien (se pkt. 4.4). Behandling med Zoledronsyre "Orion" bør genoptages med den samme dosis som blev givet før afbrydelse af behandlingen.

*Pædiatrisk population*

Zoledronsyres sikkerhed og virkning hos børn i alderen 1 år til 17 år er ikke klarlagt.

De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

**Administration**

Intravenøs anvendelse.

Zoledronsyre "Orion" 4 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning rekonstitueret yderligere i 100 ml (se pkt. 6.6) skal indgives som en enkelt intravenøs infusion over minimum 15 minutter.

Hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, anbefales nedsatte doser af Zoledronsyre "Orion" (se pkt.tet ”Dosering” ovenfor samt pkt. 6.3).

Instruktion i fremstilling af reducerede doser Zoledronsyre "Orion"

Udtag en passende volumen af koncentratet efter følgende:

- 4,4 ml til 3,5 mg dosis

- 4,1 ml til 3,3 mg dosis

- 3,8 ml til 3,0 mg dosis

For instruktioner om fortynding af Zoledronic acid Orion før administration, se pkt. 6.6.

Den udtagne mængde af koncentratet skal fortyndes yderligere i 100 ml sterilt 0,9% w/v natriumklorid- eller 5% w/v glukoseopløsning. Dosis skal indgives som en enkelt intravenøs infusion over minimum 15 minutter.

Zoledronsyre "Orion" koncentrat må ikke blandes med calcium eller anden divalent kationholdig infusionsopløsning såsom Ringer-lactatopløsning, og bør indgives som en enkelt intravenøs opløsning i en separat infusionsslange.

Patienter skal holdes velhydrerede før og efter administration af Zoledronsyre "Orion".

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre bisfosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Før indgift af Zoledronsyre "Orion" skal patienterne vurderes med henblik på at sikre, de er vel hydrerede.

Overhydrering bør undgås hos patienter med risiko for hjertesvigt.

Standard hyperkalcæmirelaterede metabolske parametre som serumniveauer af calcium, fosfat og magnesium, bør monitoreres grundigt efter påbegyndt behandling med Zoledronsyre "Orion". Hvis hypokalcæmi, hypofosfatæmi eller hypomagnesiæmi forekommer kan supplement behandling være nødvendigt i kort tid. Ubehandlede hyperkalcæmiske patienter har generelt nogen grad af nedsat nyrefunktion, hvorfor omhyggelig monitorering af nyrefunktionen bør overvejes.

Der er rapporteret tilfælde af alvorlig hypocalciæmi, der krævede hospitalsindlæggelse. I visse tilfælde kan der opstå livstruende hypocalcæmi.

Zoledronsyre "Orion" indeholder den samme aktive substans som Aclasta (zoledronsyre). Patienter, som behandles med Zoledronsyre "Orion", bør ikke samtidig behandles med Aclasta eller andre bisfosfonater, da den kombinerede effekt af disse stoffer er ukendt.

Nyreinsufficiens

Patienter med TIH og verificeret forværret nyrefunktion bør evalueres på relevant vis, og det bør overvejes om den potentielle gavn af behandling opvejer de mulige ricisi.

Ved beslutning om at behandle patienter med knoglemetastaser til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser, bør det tages i betragtning at behandlingens effekt først indtræder efter 2–3 måneder.

Zoledronsyre "Orion" har været forbundet med rapporter om nedsat nyrefunktion. Faktorer, der kan øge potentialet for nedsættelse af nyrefunktionen, inkluderer dehydrering, allerede eksisterende nyreinsufficiens, adskillige cyklus af Zoledronsyre "Orion" og andre bisfosfonater så vel som brug af andre nefrotoksiske lægemidler. Selvom risikoen reduceres ved administration af 4 mg zoledronsyre over 15 minutter, kan der stadig opstå forværring af nyrefunktionen. Der er rapporteret forværring af nyrefunktion, progression til nyresvigt samt dialyse hos patienter efter initial dosis eller enkeltdosis af 4 mg zoledronsyre. Der er hos nogen patienter også set stigninger i serum-kreatinin ved kronisk administration af Zoledronsyre "Orion" i anbefalede doser til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser, selvom dette er mindre hyppigt.

Patienter bør få deres serum-kreatinin niveau vurderet før hver dosis af Zoledronsyre "Orion". Ved initiering af behandling til patienter med knoglemetastaser og mild til moderat nyreinsufficiens anbefales nedsatte doser af zoledronsyre. Hos patienter, der har påvist forværret nyrefunktion under behandling, bør Zoledronsyre "Orion" tilbageholdes. Zoledronsyre "Orion" bør kun genoptages, når serum-kreatinin igen er inden for 10% af baseline. Zoledronsyre "Orion" behandling bør genoptages med samme dosis som givet før afbrydelse af behandlingen.

I betragtning af zoledronsyres potentielle indflydelse på nyrefunktionen, manglende omfattende kliniske sikkerhedsdata hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (i kliniske studier defineret som serumkreatinin ≥400 µmol/l eller ≥4,5 mg/dl hos patienter med TIH, og ≥265 μmol/l eller ≥3,0 mg/dl hos patienter med henholdsvis cancer og knoglemetastaser) i forhold til deres baseline værdi og kun begrænsede farmakokinetiske data hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ved baselinien (serumkreatinin clearance <30 ml/min), kan Zoledronsyre "Orion" ikke anbefales til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion.

Leverinsufficiens

Da der kun eksisterer begrænsede kliniske data for patienter med kraftigt nedsat leverfunktion, kan der ikke gives nogen specifikke anbefalinger for denne patientgruppe.

Osteonekrose af kæberne

Osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret hos patienter, overvejende patienter med cancer, som modtog behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom Zoledronsyre "Orion". Mange af disse patienter fik også kemoterapi og kortikosteroider. Størstedelen af de rapporterede tilfælde har været i forbindelse med tandoperationer, så som udtrækning af en tand. Mange viste tegn på lokal infektion inklusiv osteomyelitis.

Følgende risikofaktorer bør tages i betragtning, når den enkelte patients risiko for udvikling af osteonekrose i kæben vurderes:

* Styrken af bisphosphonat (højere risiko ved højpotente stoffer), administrationsvej (højere risiko ved parenteral administration) og kumulativ dosis
* Cancer, kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, rygning
* Tandsygdom i anamnesen, dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, invasive dentale indgreb og dårlig tilpasning af tandprotese

Et tandeftersyn med passende forebyggende tandbehandling bør overvejes før behandling med bisfosfonater hos patienter med flere samtidige risikofaktorer.

Under behandling bør disse patienter om muligt undgå invasiv tandbehandling. For patienter, som udvikler osteonekrose af kæberne under behandling med bisfosfonater, kan tandoperationer forværre disse forhold. For patienter med behov for tandoperationer er der ikke nogen tilgængelige data, der viser, om stop af behandlingen med bisfosfonater reducerer risikoen for osteonekrose af kæben. Klinisk bedømmelse af den behandlende læge bør vejlede behandlingsplanen for den enkelte patient baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Muskel- og knoglesmerter

Ved erfaring efter markedsføring er der rapporteret om alvorlige og lejlighedsvis invaliderende knogle-, led-, og/eller muskelsmerter hos patienter i behandling med Zoledronsyre "Orion". Sådanne rapporter har dog været sjældent forekommende. Tidsrummet til forekomst af symptomer varierede fra én dag til flere måneder efter behandlingsstart. De fleste patienter havde symptomlindring efter afslutning af behandling. Nogle havde tilbagevendende symptomer ved gentagen behandling med Zoledronsyre "Orion" eller med andre bisfosfonater.

Atypiske frakturer på femur

Der er rapporteret om atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer ved bisfosfonatbehandling, primært hos patienter i langtidsbehandling af osteoporose. Disse transverse eller korte oblikke frakturer kan forekomme hvor som helst på femur, fra lige under trochanter minor til lige over det suprakondylære svaj. Disse frakturer forekommer efter minimalt eller intet traume, men nogle patienter får lår- eller lyskesmerter, ofte med tilhørende billedmæssige karakteristika af stressfrakturer, uger til måneder før den komplette femurfraktur viser sig. Frakturerne er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos patienter, som behandles med bisfosfonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskaftet. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisfosfonat hos patienter med mistanke om atypisk femurfraktur, indtil der foreligger en evaluering af patienten, baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Patienten skal informeres om at rapportere enhver lår-, hofte- eller lyskesmerte under bisfosfonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

Hjælpestof

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dvs. er i princippet ”natrium-frit”.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

I kliniske studier er Zoledronsyre "Orion" indgivet samtidig med almindeligt anvendte anticancerlægemidler, diuretika, antibiotika og analgesika uden tilsyneladende kliniske interaktioner. Zoledronsyre udviser ingen mærkbar binding til plasmaproteiner og hæmmer ikke de humane P450-enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2), men der er ikke udført nogen formelle kliniske interaktionsstudier.

Der tilrådes forsigtighed, når bisfosfonater indgives sammen med aminoglykosider, da begge stoffer kan have en additiv effekt og give et lavere serumcalciumniveau i længere perioder end påkrævet.

Der bør udvises forsigtighed når Zoledronsyre "Orion" anvendes sammen med andre potentielt nefrotoksiske lægemidler. Opmærksomheden henledes endvidere på muligheden for udvikling af hypomagnesiæmi under behandlingen.

Hos patienter med multipelt myelom kan risikoen for nedsat nyrefunktion øges, når Zoledronsyre "Orion" anvendes i kombination med thalidomid.

Der er modtaget rapporter om osteonekrose af kæberne hos patienter, der samtidig blev behandlet med zoledronsyre og anti-angiogenetiske lægemidler.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Zoledronsyres potentielle uønskede virkninger på fertiliteten blev vurderet i rotter hos forældre og F1 generationen. Dette resulterede i unormalt store farmakologiske effekter, der menes at være relateret til stoffets hæmning af knogle-calcium-metabolismen, resulterende i periparturient hypokalcæmi, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystoci og afslutning af forsøget før tid. Disse resultater forhindrede bestemmelsen af zoledronsyres definitive effekt på fertiliteten hos mennesker.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af zoledronsyre til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Zoledronsyre "Orion" bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om zoledronsyre udskilles i human mælk. Zoledronsyre "Orion" er kontraindikeret hos kvinder, der ammer (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bivirkninger såsom svimmelhed og somnolens kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, der skal derfor iagttages forsiktighed når Zoledronsyre "Orion" anvendes i forbindelse med bilkørsel og betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Inden for 3 dage efter indgivelse af Zoledronsyre "Orion", er en akut fasereaktion almindeligvis blevet indrapporteret med symptomer som knoglesmerter, feber, træthed, artralgi, myalgi og stivhed; disse symptomer aftager som regel inden for få dage (se beskrivelse af udvalgte bivirkninger).

Følgende er de vigtigeste identificerede risici med Zoledronsyre "Orion" for de godkendte indikationer:

Nedsat nyrefunktion, osteonekrose af kæberne, akut fasereaktion, hypokalcæmi, bivirkninger i øjne, atrieflimren, anafylaksi. Frekvenserne for hver af de identificerede risici er vist i Tabel 1.

Tabel med liste over bivirkninger

De følgende bivirkninger, opført i Tabel 1, er samlet fra kliniske forsøg og post-marketing rapporter efter fortrinsvis kronisk behandling med 4 mg zoledronsyre:

**Tabel 1**

Bivirkningerne er ordnet under overskrifter om hyppighed, den hyppigste først, ved brug af de følgende konventionelle regler: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  | Meget almindelig | Almindelig | Ikke  almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke  kendt | | **Blod og lymfesystem** |  | Anæmi | Trombocyto-peni, leukopeni | Pancytopeni |  |  | | **Immunsyste-met** |  |  | Overfølsom-hedsreaktioner | Angioneuro-tisk ødem |  |  | | **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Angst, søvnforstyr-relser | Konfusion |  |  | | **Nervesystemet** |  | Hovedpine | Svimmelhed, paræstesier, smagsforstyr-relser, hypæstesi, hyperæstesi, tremor, somnolens |  |  |  | | **Øjne** |  | Konjunk-tivitis | Sløret syn, sklerit og orbital inflammation |  | Uveitis, episcle-ritis |  | | **Hjerte** |  |  | Hypertension, hypotension, atrieflimren, hypotension førende til synkope eller kredsløbssvigt | Bradykardi |  |  | | **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Dyspnø, hoste, bronkokon-striktion | Interstitiel lungesygdom |  |  | | **Mave-tarm-kanalen** |  | Kvalme, opkastning, anoreksi | Diarré, obstipation, abdominal-smerter, dyspepsi, stomatitis, mundtørhed |  |  |  | | **Hud og subkutane væv** |  |  | Pruritus, udslæt (inklusive erythematøst og makuløst udslæt), øget svedtendens |  |  |  | | **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Knogle-smerter, myalgi, ledsmerter, generel smerte | Muskelkram-per, osteo-nekrose af kæberne |  |  |  | | **Nyrer og urinveje** |  | Nedsat nyrefunk-tion | Akut nyresvigt, hæmaturi, proteinuri |  |  |  | | **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Feber, influenza-lignende syndrom (inklusive træthed, kulderys-telser, utilpashed og hedeture) | Asteni, perifere ødemer, reaktioner ved injektions-stedet (inklusive smerter, irritation, hævelse, induration), brystsmerter, vægtøgning, anafylaktisk reaktion/  shock, urticaria |  |  |  | | **Undersøgelser** | Hypofos-  fatæmi | Øgninger i serum-kreatinin og serum urea, hypokal-cæmi | Hypomagne-siæmi, hypokaliæmi | Hyperkaliæ-mi, hyper-natriæmi |  |  | |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Nedsat nyrefunktion*

Der er rapporter om nedsat nyrefunktion i forbindelse med Zoledronsyre "Orion". I en pooled analyse af sikkerhedsdata fra Zoledronsyre-registreringsstudier vedrørende forebyggelse af knogle-relaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom, der involverer knoglerne, var frekvensen af bivirkninger med relation til nedsat nyrefunktion, og som formodes at være relateret til zoledronsyre, følgende: 3,2% ved multipelt myelom, 3,1% ved prostatacancer, 4,3% ved brystcancer og 3,2% ved lunge- og andre solide tumorer. Faktorer, der kan øge risikoen for nedsat nyrefunktion, inkluderer dehydrering, allerede eksisterende nyreinsufficiens, flere behandlingscyklusser af Zoledronsyre "Orion" eller andre bisfosfonater så vel som brug af andre nefrotoksiske lægemidler eller brug af en kortere infusionstid end anbefalet på nuværende tidspunkt. Der er rapporteret om forværring af nyrefunktionen, progression til nyresvigt og dialyse hos patienter efter den initiale dosis og efter 4 mg enkeltdosis af zoledronsyre (se pkt. 4.4).

*Osteonekrose af kæberne*

Tilfælde af osteonekrose (primært i kæberne) er blevet rapporteret, overvejende hos cancerpatienter i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom Zoledronsyre "Orion". Mange af disse patienter viste tegn på lokal infektion inklusiv osteomyelitis, og størstedelen af rapporterne referer til cancerpatienter, som har fået trukket en tand ud eller har fået foretaget andre tandoperationer. Der er mange dokumenterede risikofaktorer for osteonekrose i kæberne inklusiv cancer-diagnose, samtidige behandlinger (f.eks. kemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider) og følgesygdomme (f.eks. anæmi, koagulationslidelse, infektion, præ-eksisterende orale sygdomme). Selvom årsagen ikke er blevet bestemt, anbefales det at undgå tandoperationer, fordi helbredelsen kan blive forlænget (se pkt. 4.4).

*Atrieflimren*

I et 3-års, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret studie, som evaluerede effekt og sikkerhed af zolendronsyre 5 mg én gang årligt versus placebo ved behandling af postmenopausal osteoporose (PMO), var den generelle forekomst af atrieflimren 2,5 % (96 ud af 3.862) og 1,9 % (75 ud af 3.852) hos patienter, som fik henholdsvis zoledronsyre 5 mg og placebo. Frekvensen af atrieflimren som alvorlig utilsigtigt hændelse var 1,3 % (51 ud af 3.862) og 0,6 % (22 ud af 3.852) hos patienter som

fik henholdsvis zoledronsyre 5 mg og placebo. Skævheden som blev observeret i studiet er ikke observeret i andre studier med zoledronsyre, ej heller i studier med Zoledronsyre "Orion" (zoledronsyre) 4 mg hver 3-4 uge i onkologiske patienter. Mekanismen bag den øgede forekomst af atrieflimren i dette ene kliniske studie er ukendt.

*Akut fasereaktion*

Denne bivirkning består af en række symptomer der inkluderer feber, myalgi, hovedpine, smerter i arme og ben, kvalme, opkastning, diarré og artralgi. Starttidspunktet er ≤ 3 dage efter infusion med Zoledronsyre "Orion", og reaktionen er også refereret til ved brug af termerne ”inluenza-lignende symptomer” eller ”symptomer efter dosering”.

*Atypiske femurfrakturer*

Efter markedsføringen er følgende bivirkninger blevet rapporteret (hyppighed sjælden):

Atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer (bisfosfonat klasseeffekt).

**4.9 Overdosering**

Klinisk erfaring med akut overdosis af Zoledronsyre "Orion" er begrænset. Indgivelse af doser op til 48 mg af zoledronsyre er fejlagtigt blevet rapporteret. Patienter, som har fået højere doser end de anbefalede (se pkt. 4.2), bør derfor overvåges nøje, eftersom nedsat nyrefunktion (inklusiv nyresvigt) og serum-elektrolyt (inklusiv calcium, fosfor og magnesium) forstyrrelser er blevet observeret. I tilfælde af hypokalcæmi bør calciumglukonat-infusioner administreres, hvis det er klinisk indikeret.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: M 05 BA 08. Lægemidler til brug for behandling af knoglesygdomme, bisfosfonater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Zoledronsyre tilhører gruppen af bisfosfonater og virker primært på knoglerne. Det er en inhibitor af osteoklastisk knogleresorption.

Bisfosfonaters selektive virkning på knogler er baseret på deres høje affinitet for mineraliseret knogle, men den præcise molekylære mekanisme, der fører til inhibition af osteoklastaktiviteten, er stadig ukendt. I langsigtede dyreundersøgelser inhiberer zoledronsyre knogleresorptionen uden negativ påvirkning af knogledannelse, knoglemineralisation eller knoglernes mekaniske egenskaber.

Farmakodynamisk virkning

Ud over at være en potent hæmmer af knogleresorption, har zolendronsyre også adskillige anti-tumor egenskaber, der kan bidrage til den samlede effekt i behandling af metastaserende knoglesygdom. Følgende egenskaber er vist i prækliniske undersøgelser:

- *In vivo:* Hæmning af osteoklastisk knogleresorption, hvilket ændrer knoglemarvens mikromiljø og mindsker bidraget til tumorcellevæksten, den anti-angiogenetiske aktivitet og anti-smerte aktiviteten.

- *In vivo:* Hæmning af osteoblastdannelse, direkte cytostatisk og pro-apoptotisk aktivitet på tumorceller, synergistisk cytostatisk effekt med andre anti-cancermidler, anti-adhæsions-/invasionsaktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Resultater fra kliniske studier vedrørende forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser*

Det første randomiserede, dobbeltblinde placebo-kontrollerede studie sammenlignede zoledronsyre 4 mg med placebo med henblik på forebyggelse af skeletrelaterede hændelser (SRE’er) hos patienter med prostatacancer. zoledronsyre 4 mg reducerede signifikant andelen af patienter, der oplevede mindst én skeletrelateret hændelse (SRE), forsinkede den gennemsnitlige tid til første SRE med >5 måneder og reducerede den årlige incidens af hændelser per patient - skeletal morbiditet. Analyser af gentagne hændelser viste risikoreduktion på 36% i udviklingen af skeletrelaterede hændelser i zoledronsyre 4 mg-gruppen sammenlignet med placebo. Patienter, der fik zoledronsyre 4 mg, indberettede mindre stigning i smerter end patienter, der fik placebo, og forskellen nåede signfikansniveauet ved måned 3, 9, 21 og 24. Færre zoledronsyre 4 mg-patienter oplevede patologiske frakturer. Behandlingseffekten var mindre udtalt hos patienter med blastiske læsioner.

Effektresultaterne kan ses i Tabel 2.

I et andet studie inkluderende andre solide tumorer end bryst- eller prostatacancer, reducerede zoledronsyre 4 mg signifikant andelen af patienter med SRE’er, forsinkede gennemsnitstiden til første SRE med >2 måneder og reducerede den skeletale morbiditets rate. Analyser af gentagne hændelser viste risikoreduktion på 30,7% i udviklingen af skeletrelaterede hændelser i zoledronsyre 4 mg-gruppen sammenlignet med placebo. Effektresultaterne kan ses i Tabel 3.

**Tabel 2:** Effektresultater (patienter med prostatacancer i hormonbehandling)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Enhver SRE (+TIH) | | Frakturer\* | | Strålebehandling af knogler | |
|  | Zoledron-syre 4 mg | Placebo | Zoledron-syre 4 mg | Placebo | Zoledron-syre 4 mg | Placebo |
| N | 214 | 208 | 214 | 208 | 214 | 208 |
| Andel af patienter med SRE’er (%) | 38 | 49 | 17 | 25 | 26 | 33 |
| p-værdi | 0,028 | | 0,052 | | 0,119 | |
| Mediantid til SRE (dage) | 488 | 321 | NR | NR | NR | 640 |
| p-værdi | 0,009 | | 0,020 | | 0,055 | |
| Skeletal morbiditetsrate | 0,77 | 1,47 | 0,20 | 0,45 | 0,42 | 0,89 |
| p-værdi | 0,005 | | 0,023 | | 0,060 | |
| Reduktion i risiko for gentagne hændelser\*\* (%) | 36 | - | NA | NA | NA | NA |
| p-værdi | 0,002 | | NA | | NA | |

\* Inkluderer vertebrale og non-vertebrale frakturer

\*\* Indeholder alle skeletrelaterede hændelser, det totale antal samt tid til hver hændelse under undersøgelsen.

NR Ikke nået (Not Reached)

NA Ikke relevant (Not Applicable)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |

**Tabel 3:** Effektresultater (solide tumorer udover bryst- og prostatacancer)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Enhver SRE (+TIH) | | Frakturer\* | | Strålebehandling af knogler | |
|  | Zoledron-syre 4 mg | Placebo | Zoledron-syre 4 mg | Placebo | Zoledron-syre 4 mg | Placebo |
| N | 257 | 250 | 257 | 250 | 257 | 250 |
| Andel af patienter med SRE’er (%) | 39 | 48 | 16 | 22 | 29 | 34 |
| p-værdi | 0,039 | | 0,064 | | 0,173 | |
| Mediantid til SRE (dage) | 236 | 155 | NR | NR | 424 | 307 |
| p-værdi | 0,009 | | 0,020 | | 0,079 | |
| Skeletal morbiditets-rate | 1,74 | 2,71 | 0,39 | 0,63 | 1,24 | 1,89 |
| p-værdi | 0,012 | | 0,066 | | 0,099 | |
| Reduktion i risiko for gentagne hændelser\*\* (%) | 30,7 | - | NA | NA | NA | NA |
| p-værdi | 0,003 | | NA | | NA | |

\* Inkluderer vertebrale og non-vertebrale frakturer

\*\* Indeholder alle skeletrelaterede hændelser, det totale antal samt tid til hver hændelse under undersøgelsen.

NR Ikke nået (Not Reached)

NA Ikke relevant (Not Applicable)

I et tredje fase III randomiseret, dobbeltblindt studie blev zoledronsyre 4 mg eller pamidronat 90 mg administreret hver 3. til 4. uge sammenlignet hos patienter med multipelt myelom eller brystkræft og mindst én knoglelæsion. Resultaterne viste, at zoledronsyre 4 mg havde sammenlignelig effekt med 90 mg pamidronat til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser (SRE). Analysen vedrørende gentagne hændelser afslørede en signifikant risikoreduktion på 16% hos patienter behandlet med zoledronsyre 4 mg sammenlignet med patienter behandlet med pamidronat. Effektresultaterne kan ses i Tabel 4.

**Tabel 4:** Effektresultater (patienter med brystcancer eller multipelt myelom)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Enhver SRE (+TIH) | | Frakturer\* | | Strålebehandling af knogler | |
|  | Zoledron-syre 4 mg | Pamidronat  90 mg | Zoledron-syre 4 mg | Pamdronat  90 mg | Zoledron-syre 4 mg | Pamidronat 90 mg |
| N | 561 | 555 | 561 | 555 | 561 | 555 |
| Andel af patienter med SRE’er (%) | 48 | 52 | 37 | 39 | 19 | 24 |
| p-værdi | 0,198 | | 0,653 | | 0,037 | |
| Mediantid til SRE (dage) | 376 | 356 | NR | 714 | NR | NR |
| p-værdi | 0,151 | | 0,672 | | 0,026 | |
| Skeletal morbiditet | 1,04 | 1,39 | 0,53 | 0,60 | 0,47 | 0,71 |
| p-værdi | 0,084 | | 0,614 | | 0,015 | |
| Reduktion i risiko for gentagne hændelser\*\* (%) | 16 | - | NA | NA | NA | NA |
| p-værdi | 0,030 | | NA | | NA | |

\* Inkluderer vertebrale og non-vertebrale frakturer

\*\* Indeholder alle skeletrelaterede hændelser, det totale antal samt tid til hver hændelse under undersøgelsen.

NR Ikke nået (Not Reached)

NA Ikke relevant (Not Applicable)

Zoledronsyre 4 mg blev også undersøgt i et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie i 228 patienter med dokumenterede knoglemetastaser fra brystkræft, for at evaluere effekten af 4 mg zoledronsyre på skeletrelaterede hændelser (SRE) forekomsts-ratio beregnet som det totale antal af SRE hændelser (eksklusiv hyperkalcæmi og justeret for tidligere frakturer) delt med den totale risikoperiode. Patienterne fik enten 4 mg zoledronsyre eller placebo hver fjerde uge i et år. Patienterne var lige fordelt mellem den zoledronsyrebehandlede og placebo grupperne.

SRE forekomsten (hændelser/person-år) var 0,628 for zoledronsyre og 1,096 for placebo. Andelen af patienter med mindst én SRE (eksklusiv hyperkalcæmi) var 29,8% i den zoledronsyrebehandlede gruppe sammenlignet med 49,6% i placebo gruppen (p=0,003). Median tiden for fremkomst af den første SRE blev ikke nået i den zoledronsyrebehandlede studiearm ved slutningen af studiet og var signifikant forlænget sammenlignet med placebo (p=0,007). Zoledronsyre 4 mg reducerede risikoen for SRE med 41% i en analyse med multiple hændelser (risikoforhold=0,59, p=0,019) sammenlignet med placebo.

I den zoledronsyrebehandlede gruppe blev statistisk signifikante forbedringer i smerte-scoringer (ved brug af Brief Pain Inventory, BPI) set ved 4 uger og ved hver efterfølgende tidsmåling i løbet af studiet, når sammenlignet med placebo (Figur 1). Smerte scoringen for zoledronsyre var konsekvent under baseline og smertereduktionen var ledsaget af en tendens til nedsat smertestillende score.

**Figur 1: Gennemsnitlige ændringer fra baseline i BPI scoringer. Statistisk signifikante forskelle er markeret (\*p<0,05) for sammenligning mellem behandlinger (4 mg zoledronsyre vs. placebo)**



Resultater fra kliniske undersøgelser vedrørende behandling af TIH

Kliniske studier af tumorinduceret hyperkalcæmi (TIH) viser, at effekten af zoledronsyre er karakteriseret ved fald i serumcalcium og urinudskillelse af calcium. I fase I doseringsundersøgelser i patienter med mild til moderat tumorindiceret hyperkalcæmi (TIH), var den afprøvede effektive dosis cirka 1,2–2,5 mg.

For at vurdere virkningerne af 4 mg zoledronsyre i forhold til 90 mg pamidronat blev resultaterne af to pivotale multicenterundersøgelser af patienter med TIH kombineret i en forud planlagt analyse. Der optrådte hurtigere normalisering af korrigeret serumcalcium på 4. dag for 8 mg zoledronsyre og på 7. dag for 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater blev observeret:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 4. dag | 7. dag | 10. dag |
| 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-værdier sammenlignet med pamidronat | | | |

|  |
| --- |
|  |

Mediantid til normocalcæmi var 4 dage. Mediantid til recidiv (fornyet stigning af albuminkorrigeret serumcalcium ≥2,9 mmol/l) var 30–40 dage for patienter i behandling med zoledronsyre i forhold til 17 dage for patienter i behandling med 90 mg pamidronat (p-værdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de to zoledronsyredoser.

I kliniske undersøgelser blev 69 patienter, som fik recidiv eller som var uimodtagelig for den indledende behandling (zoledronsyre 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg), efterbehandlet med 8 mg zoledronsyre. Responsraten i disse patienter var cirka 52%. Idet disse patienter kun blev efterbehandlet med en dosis på 8 mg, er der ingen tilgængelige data som sammenligner med en dosis på 4 mg zoledronsyre.

I kliniske undersøgelser udført i patienter med tumorinduceret hyperkalcæmi (TIH), var den overordnede sikkerhedsprofil mellem de tre behandlingsgrupper (zoledronsyre 4 og 8 mg og pamidronat 90 mg) lignende i art og alvorlighed.

Pædiatrisk population

*Resultater fra kliniske undersøgelser hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 17 år behandlet for svær osteogenesis imperfecta*

Virkningen af zoledronsyre givet intravenøst til pædiatriske patienter (i alderen 1 til 17 år) med svær osteogenesis imperfecta (type I, III og IV) blev sammenlignet med intravenøst administreret pamidronat i en international, multicenter, randomiseret, åben undersøgelse med henholdsvis 74 og 76 patienter i hver behandlingsgruppe. Behandlingsperioden var 12 måneder forudgået af en 4-9-ugers screeningsperiode, hvor der blev givet tilskud af calcium og D-vitamin i mindst 2 uger. I det kliniske program fik patienter i alderen 1 til <3 år 0,025 mg/kg zoledronsyre (i en maksimal engangsdosis på op til 0,35 mg) hver 3. måned, og patienter i alderen 3 til 17 år fik 0,05 mg/kg zoledronsyre (i en maksimal engangsdosis på op til 0,83 mg) hver 3. måned. Der blev udført en forlænget undersøgelse for at vurdere den generelle og renale langtidssikkerhed af zoledronsyre administreret en eller to gange årligt over en forlænget behandlingsperiode af 12 måneders varighed hos børn, der havde fuldendt et års behandling med enten zoledronsyre eller pamidronat i hovedstudiet.

Undersøgelsens primære endepunkt var den procentuelle ændring i knoglemineraltætheden (BMD) i lænderygsøjlen efter 12 måneders behandling. De estimerede behandlingseffekter på BMD var ens, men studiedesignet var ikke stærkt nok til at etablere en non-inferiør effekt for zoledronsyre. Der sås i særdeleshed ikke noget klart bevis for effekt på hyppigheden af fraktur eller på smerte. Bivirkninger i form af frakturer på lange knogler i de nedre ekstremiteter var rapporteret hos ca. 24% (femur) og 14% (tibia) af zoledronsyrebehandlede patienter *vs.* 12% og 5% af pamidronatbehandlede patienter med svær *osteogenesis imperfecta* uanset sygdomstype og kausalitet. Overordnet var incidensen af frakturer dog sammenlignelig for patienter behandlet med zoledronsyre og pamidronat: 43% (32/74) vs. 41% (31/76). Fortolkning af risikoen for fraktur er vanskeliggjort af det faktum, at fraktur er en almindelig hændelse hos patienter med svær *osteogenesis imperfecta* som et led i sygdomsprocessen

Typen af bivirkninger, der blev observeret i denne befolkningsgruppe, var sammenlignelig med tidligere observerede bivirkninger hos voksne med fremskeden malign sygdom, der involverer knoglerne (se pkt. 4.8). Bivirkningerne, der er ordnet efter hyppighed, er præsenteret i Tabel 6. Følgende konventionelle klassifikation er anvendt: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 6**: Bivirkninger observeret hos pædiatriske patienter med svær *osteogenesis imperfecta1*

|  |  |
| --- | --- |
| ***Nervesystemet*** | |
| Almindelig: | Hovedpine |
| ***Hjerte*** | |
| Almindelig: | Takykardi |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** | |
| Almindelig: | Nasopharyngitis |
| ***Mave-tarm-kanalen*** | |
| Meget almindelig: | Opkastning, kvalme |
| Almindelig: | Abdominalsmerter |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** | |
| Almindelig: | Smerte i ekstremiteter, artralgi, muskuloskeletal smerte |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** | |
| Meget almindelig: | Feber, træthed |
| Almindelig: | Akut fase reaktion, smerte |
| ***Undersøgelser*** | |
| Meget almindelig: | Hypokalcæmi |
| Almindelig: | Hypofosfatæmi |

1Bivirkninger med frekvenser <5% blev vurderet medicinsk, og det blev vist, at de er i overensstemmelse med den veletablerede sikkerhedsprofil for Zoledronsyre "Orion" (se pkt. 4.8).

Hos pædiatriske patienter med svær *osteogenesis imperfecta* menes zoledronsyre, ved sammenligning med pamidronat, at være forbundet med mere udbredte risici for akut fase reaktion, hypokalcæmi og uforklarlig takykardi, men forskellen aftog ved efterfølgende infusioner.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med zoledronsyre hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af tumorinduceret hyperkalcæmi (TIH) og forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Enkeltinfusioner og gentagne infusioner over 5 og 15 minutter af 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre til 64 patienter med knoglemetastaser gav nedenstående farmakokinetiske data, som viste sig at være uafhængige af dosis.

Efter påbegyndelse af infusion med zoledronsyre, øges plasmakoncentrationen af zoledronsyre hurtigt, og maksimal koncentration nås ved slutningen af infusionsperioden, efterfulgt af et hurtigt fald til <10% af maksimalkoncentrationen efter 4 timer og <1% af maksimalkoncentrationen efter 24 timer, med en efterfølgende forlænget periode med meget lave koncentrationer der ikke overstiger 0,1% af den maksimale koncentration inden den 2. infusion af zoledronsyre på dag 28.

Intravenøst indgivet zoledronsyre elimineres i en trifasisk proces: hurtig bifasisk elimination fra det systemiske kredsløb med halveringstider på t ½α 0,24 og t ½β1,87 timer efterfulgt af en lang elimineringsfase med en terminal eliminationshalveringstid på t ½γ 146 timer. Der sås ingen akkumulering af zoledronsyre i plasma efter gentagne doser administreret hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og udskilles i uændret form gennem nyrerne. I løbet af de første 24 timer findes 39±16% af den indgivne dosis i urinen, hvorimod den resterende mængde primært er bundet til knoglevævet. Fra knoglevævet afgives den meget langsomt tilbage til det systemiske kredsløb og elimineres gennem nyrerne. Total legemsclearance er 5,04±2,5 l/h uafhængigt af dosis og uanset køn, alder, race og legemsvægt. Forøgelse af infusionstiden fra 5 til 15 minutter forårsagede en 30% nedgang i zoledronsyre koncentrationen ved afslutningen af infusionen, men havde ingen effekt på areal under plasma koncentration mod tid kurven.

Interpatient variabilitet med hensyn til farmakokinetiske parametre for zoledronsyre var højt, som det er set med andre bisfosfonater.

Der eksisterer ingen farmakokinetiske data for zoledronsyre til patienter med hyperkalcæmi eller patienter med leverinsufficiens. Zoledronsyre inhiberer ikke humane P450-enzymer *in vitro* og udviser ingen biotransformation, og i dyreforsøg blev <3% af den indgivne dosis fundet i fæces, hvilket antyder, at leverfunktionen ikke spiller en væsentlig rolle for zoledronsyres farmakokinetiske egenskaber.

Den renale clearance af zoledronsyre korrelerer tydeligt med kreatininclearance, idet den renale clearance er ansvarlig for 75±33% af kreatininclearance, hvilket viser en median på 84±29 ml/min (varierende fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 undersøgte cancerpatienter. Populationsanalyser viste, at for en patient med en kreatinineclearance på 20 ml/min (svær nyreinsufficiens) eller på 50 ml/min (moderat insufficiens), skulle den tilsvarende beregnede clearance af zoledronsyre være henholdsvis 37% eller 72% af clearance hos en patient med en kreatinineclearance på 84 ml/min. Der er kun begrænsede farmakokinetiske data vedrørende patienter med svær nyreinsufficiens (kreatinineclearance <30 ml/min).

Zoledronsyre udviser ingen affinitet for cellekomponenterne i blod, og plasmaproteinbindingen er lav (ca. 56%) og uafhængig af zoledronsyrekoncentrationen.

Særlige populationer

*Pædiatriske patienter*

Begrænsede farmakokinetiske data hos børn med svær osteogenesis imperfecta indikerer, at zoledronsyres farmakokinetik hos børn i alderen 3 til 17 år er sammenlignelig med voksnes ved samme mg/kg dosisniveau. Alder, vægt, køn og kreatininclearance synes ikke at have nogen effekt på systemisk eksponering af zoledronsyre.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Den højeste ikke-letale intravenøse enkeltdosis var 10 mg/kg legemsvægt hos mus og 0,6 mg/kg hos rotter.

Subkronisk og kronisk toksicitet

Zoledronsyre blev fint tolereret, når den blev indgivet subkutant til rotter og intravenøst til hunde i doser indtil 0,02 mg/kg daglig i 4 uger. Subkutan indgift af 0,001 mg/kg/dag til rotter og 0,005 mg/kg intravenøst en gang hver 2–3 dag til hunde i indtil 52 uger blev også fint tolereret.

Det mest almindelige resultat ved studier med gentaget indgift var øget primær spongiosa i rørknoglernes metafyser hos voksende dyr ved næsten alle doser. Dette resultat afspejler stoffets farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Sikkerhedsmargenerne i forbindelse med renal påvirkning var smalle i langvarige dyrestudier med gentaget parenteral indgift, men det kumulativ niveau af ingen uønskede hændelser (NOAELs) ved studier med enkeltdoser (1,6 mg/kg) og flere doser på op til en måned (0,06–0,6 mg/kg/dag) tydede ikke på renal påvirkning ved doser svarende til eller højere end den højeste dosis beregnet til human terapi. Længerevarende gentaget indgift af doser svarende til den højeste dosis af zoledronsyre beregnet til human terapi havde toksikologiske virkninger på andre organer, herunder mavetarmkanal, lever, milt og lunger, og på intravenøse injektionssteder.

Reproduktionstoksicitet

Zoledronsyre var teratogen hos rotter i subkutane doser på ≥0,2 mg/kg. Selv om der ikke blev observeret teratogenicitet eller føtal toksicitet hos kaniner, blev der observeret maternal toksicitet. Dystoci blev observeret ved den laveste dosis (0,01 mg/kg kropsvægt) testet i rotter.

Mutagenicitet og cancerogent potentiale

Zoledronsyre var ikke mutagen i de udførte mutagenicitetsprøver, og undersøgelse af cancerogenicitet kunne ikke påvise cancerogent potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Dette lægemiddel må ikke blandes med infusionsopløsninger, opløsninger indeholdende calcium eller andre divalente kationer så som lakteret Ringer’s væske og bør administreres som en enkelt intravenøs infusion i en separat infusionsslange.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter fortynding: Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning til infusion anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C. Den afkølede opløsning skal derefter tilpasses stuetemperatur før administration.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsbetingelser for den rekonstituerede infusionsvæske, opløsning, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hætteglas af glas (type 1) med fluorpolymer-coated brombutyl gummiprop og aluminiumslåg med en aftagelig plastik komponent.

Pakningsstørrelser: 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Før administration skal 5,0 ml koncentrat fra et hætteglas eller det påkrævede udtagende volumen af koncentratet fortyndes yderligere med 50 ml calciumfri infusionsvæske (0,9% w/v natriumklorid- eller 5% w/v glucoseopløsning).

Yderligere information om håndtering af Zoledronsyre "Orion", inklusive vejledning om forberedelse af nedsatte doser, er angivet i pkt. 4.2.

Der skal anvendes aseptiske teknikker under fremstilling af infusionen. Kun til engangsbrug.

Der må kun anvendes en klar opløsning fri for partikler og misfarvning.

Sundhedspersonalet rådes til ikke at smide ubrugt Zoledronsyre "Orion" i kloaken.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

49282

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. april 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. november 2015