

19. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zoledronsyre ”Stada”, koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

27856

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre ”Stada”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 4 mg zoledronsyre (vandfri).

En ml koncentrat indeholder zoledronsyremonohydrat svarende til 0,8 mg zoledronsyre (vandfri).

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 hypercalcæmi) hos voksne patienter med fremskreden malign sygdom og knoglemetastaser.
* Behandling af voksne patienter med tumorinduceret hypercalcæmi (TIH).

**4.2** **Dosering og administration**

Zoledronsyre ”STADA” må kun ordineres og administreres til patienter af sundhedspersonale med erfaring i administration af intravenøse bisphosphonater. Patienter i behandling med Zoledronsyre STADA bør have indlægssedlen samt et patient-påmindelses-kort.

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 hypercalcæmi (albuminkorrigeret serum-calcium >12,0 mg/dl eller 3,0 mmol/l) er en enkelt dosis på 4 mg zoledronsyre.

Nyreinsufficiens

*TIH:*

Behandling med Zoledronsyre ”STADA” 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-creatinin >400 μmol/l eller >4,5 mg/dl ekskluderet. Det er ikke nødvendigt at dosisjustere patienter med TIH og serum-creatinin <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 ”STADA” initieres hos patienter med multipelt myelom eller knoglemetastatisk skade fra solide tumorer bør serum-creatinin og creatininclearence (CLcr) bestemmes. CLcr beregnes ud fra serum-creatinin ved brug af Cockeroft-Gault formlen. Zoledronsyre ”STADA” 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 blev patienter med serum-creatinin >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 ”STADA” (se også pkt. 4.4):

|  |  |
| --- | --- |
| **Baseline creatinin clearance (ml/min)** | **Anbefalet dosis af Zoledronsyre ”STADA”\*** |
| > 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 creatinin clearence på 75 ml/min.

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

* Hos patienter med normal serum-creatinin ved baseline (<1,4 mg/dl eller <124 μmol/l) en øgning på 0,5 mg/dl eller 44 μmol/l.
* Hos patienter med abnorm creatinin ved baseline (>1,4 mg/dl eller >124 μmol/l), en øgning på 1,0 mg/dl eller 88 μmol/l.

I kliniske studier blev behandling med zoledronsyre først genoptaget når creatinin-niveauet faldt inden for 10 % over baselineværdien (se pkt. 4.4). Behandling med Zoledronsyre ”STADA” 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 ”STADA” 4 mg7 5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, yderligere fortyndet 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 ”STADA” (se afsnittet ”Dosering” ovenfor samt pkt. 4.4).

Instruktion i fremstilling af reducerede doser Zoledronsyre ”STADA”

Udtag et passende volumen af koncentratet, som følger:

* 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 lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Den udtagne mængde af koncentratet skal yderligere fortyndes i 100 ml sterilt 0,9 % w/v natriumchlorid- eller 5% w/v glucoseopløsning. Dosis skal indgives som en enkelt intravenøs infusion over minimum 15 minutter.

Zoledronsyre ”STADA” 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 ”STADA”.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof 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 ”STADA” skal patienterne vurderes med henblik på at sikre, de er velhydrerede.

Overhydrering bør undgås hos patienter med risiko for hjertesvigt.

Standard hypercalcæmirelaterede metabolske parametre som serumniveauer af calcium, phosphat og magnesium, bør monitoreres grundigt efter påbegyndt behandling med Zoledronsyre ”STADA”. Hvis hypocalcæmi, hypophosphatæmi eller hypomagnesiæmi forekommer, kan supplementsbehandling være nødvendigt i kort tid. Ubehandlede hypercalcæmiske patienter har generelt nogen grad af nedsat nyrefunktion, hvorfor omhyggelig monitorering af nyrefunktionen bør overvejes.

Patienter, som behandles med Zoledronsyre ”STADA”, bør ikke samtidigt behandles med andre lægemidler, som indeholder zoledronsyre eller andre bisphosphonater, 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 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 og andre bisphosphonater 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 nogle patienter også set stigninger i serum-creatinin ved kronisk administration af zoledronsyre i anbefalede doser til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser, selvom dette er mindre hyppigt.

Patienter bør få deres serum-creatinin niveau vurderet før hver dosis af Zoledronsyre ”STADA”. Ved initiering af behandling til patienter med knoglemetastaser og mild til moderat nyreinsufficiens anbefales nedsatte doser af Zoledronsyre ”STADA”. Hos patienter, der har påvist forværret nyrefunktion under behandling, bør Zoledronsyre ”STADA” tilbageholdes. Zoledronsyre ”STADA” bør kun genoptages, når serum-creatinin igen er inden for 10 % af baseline. Zoledronsyre ”STADA” 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 serum-creatinin >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 (serum-creatinin clearance <30 ml/min), kan Zoledronsyre ”STADA” 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

*Osteonekrose af kæberne*

Osteonekrose af kæberne (ONJ) er blevet rapporteret med frekvensen ”ikke almindeligt” i kliniske forsøg hos patienter der modtog zoledronsyre. Erfaringer efter markedsføringen og litteraturen antyder en højere hyppighed af rapporter om ONJ baseret på tumortype (avanceret brystkræft, myelomatose). Et studie viste, at ONJ var højere hos myelomatose patienter sammenlignet med andre kræftformer. (se pkt. 5.1).

Behandlingens start eller en ny behandling bør udskydes hos patienter med uhelede sår i det bløde væv i munden, undtaget i akutte medicinsk tilfælde. Et tandeftersyn med passende forebyggende tandbehandling og en individuel benefit/risk-vurdering anbefales inden behandling med bisfosfonater hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer skal tages i betragtning, når risikoen for at udvikle osteonekrose af kæberne skal vurderes hos den enkelte patient:

- Bisfosfonatets potens (øget risiko ved højpotente stoffer), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) og kumuleret dosis af bisfosfonater.

- Cancer, følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion), rygning.

- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogenesehæmmere (se pkt. 4.5), stråleterapi i nakke og hoved, kortikosteroider.

- Tandsygdom i anamnesen, dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, invasiv tandbehandling (fx tandudtrækninger) og dårligt tilpassede tandproteser.

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gennemgå rutinemæssige tandeftersyn og straks rapportere eventuelle orale symptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse eller vedvarende sår eller sekretion under behandling med Zometa. Under behandling bør invasiv tandbehandling udføres med forsigtighed og undgås tæt på administration af zoledronsyre.

For patienter, som udvikler osteonekrose af kæberne under behandling med bisphosphonater, kan tandoperationer forværre disse forhold. For patienter med behov for tandoperationer er der ikke nogen tilgængelige data, der viser, om stop af behandlingen med bisphosphonater reducerer risikoen for osteonekrose af kæben.

Planen for patienter der udvikler ONJ bør indgå i tæt samarbejde med den behandlende læge og en tandlæge eller oral kirurg med ekspertise i ONJ. Midlertidig afbrydelse af behandling med zoledronsyre bør overvejes indtil tilstanden er afhjulpet og bidragende risikofaktorer er mindsket så vidt muligt.

Ostenokrose i andre anatomiske steder

Ostenokrose af den ydre øregang er blevet rapporteret med bisphosphonater, primært i forbindelse med langtidsbendling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i den ydre øregang omfatter steroid brug og kemoterapi og / eller lokale risikofaktorer såsom infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose i den ydre øregang bør overvejes hos patienter, der får bisphosphonater og som har øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

Derudover har der været sporadiske rapporter om osteonekrose andre steder, herunder hofte og lårben, rapporteret overvejende hos voksne kræftpatienter behandlet med zoledronsyre

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. 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 eller med andre bisphosphonater.

Atypiske frakturer på femur

Der er rapporteret om atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer ved bisphosphonatbehandling, 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 bisphosphonater, og som har pådraget sig en fraktur af lårbensskaftet. Dårlig heling af disse frakturer er også blevet rapporteret. Det bør overvejes at seponere bisphosphonat 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 bisphosphonatbehandlingen, og alle patienter, som fremviser disse symptomer, skal evalueres for en ufuldstændig femurfraktur.

Hypokalcæmi

Hypokalcæmi er blevet rapporteret hos patienter i behandling med zoledronsyre. Hjertearytmi og neurologiske bivirkninger (herunder kramper, hypæstesi, og tetani) er blevet rapporteret sekundært til tilfælde af alvorlig hypokalcæmi. Der er blevet rapporteret alvorlige, hospitalskrævende tilfælde af hypokalcæmi. I nogle tilfælde er livstruende hypokalcæmi forekommet (se pkt. 4.8). Forsigtighed tilrådes, når zoledronsyre administreres sammen med lægemidler, der er kendt for at forårsage hypokalcæmi, da de kan have en synergistisk virkning der resulterer i alvorlig hypokalcæmi (se pkt. 4.5). Serumcalcium bør måles og hypocalcæmi skal korrigeres inden påbegyndelse af zoledronsyreterapi. Patienterne bør være tilstrækkeligt suppleret med calcium og D-vitamin.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per hætteglas, dvs., at det er stort set ”natriumfrit”.

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

I kliniske studier er zoledronsyre indgivet samtidigt 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 bisphosphonater indgives sammen med aminoglykosider, calcitonin eller loop-diuretika da disse stoffer kan have en additiv effekt og give et lavere serum-calciumniveau i længere perioder end påkrævet (se pkt. 4.4).

Der bør udvises forsigtighed, når zoledronsyre 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 anvendes i kombination med thalidomid.

Der tilrådes forsigtighed, når zoledronsyre indgives sammen med anti-angiogene lægemidler, da der er set en øget hyppighed af osteonekrose af kæberne hos patienter i samtidig behandling med disse lægemidler

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

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 ”STADA” bør ikke anvendes under graviditet. Kvinder i den fødedygtige alder bør rådes til at undgå at blive gravid.

Amning

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

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 hypocalcæmi, en klasseeffekt for bisphosphonater, dystoci og afslutning af forsøget før tid. Disse resultater forhindrede bestemmelsen af zoledronsyres definitive effekt på fertiliteten hos mennesker.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Inden for 3 dage efter indgivelse af zoledronsyre er en akutfasereaktion med frekvensen almindelig blevet rapporteret med symptomer som knoglesmerter, feber, træthed, artralgi, myalgi, stivhed artritis med efterfølgende hævede led; disse symptomer aftager som regel inden for få dage (se beskrivelse af udvalgte bivirkninger).

Følgende er de vigtigste identificerede risici med zoledronsyre ved de godkendte indikationer:

Nedsat nyrefunktion, osteonekrose af kæberne, akutfasereaktion, hypocalcæmi, , atrieflimren, anafylaksi, interstitiel lungesygdom. 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-marketingrapporter 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).

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Almindelig:  Ikke almindelig:  Sjælden: | Anæmi  Trombocytopeni, leukopeni  Pancytopeni |
| **Immunsystemet** | |
| Ikke almindelig:  Sjælden: | Overfølsomhedsreaktioner  Angioneurotisk ødem |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Ikke almindelig:  Sjælden: | Angst, søvnforstyrrelser  Konfusion |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig:  Ikke almindelig:  Meget sjælden | Hovedpine  Svimmelhed, paræstesier, dysgeusi, , hyperæstesi, tremor, somnolens  Kramper, hypæstesi og tetani (sekundært til hypokalcæmi) |
| **Øjne** | |
| Almindelig:  Ikke almindelig:  Sjælden:  Meget sjælden: | Konjunktivitis  Sløret syn, sklerit og orbital inflammation  Uveitis  Episcleritis |
| **Hjerte** | |
| Ikke almindelig:  Sjælden: | Hypertension, hypotension, atrieflimren, hypotension førende til synkope eller kredsløbssvigt  Bradykardi, hjertearytmi (sekundært til hypokalcæmi) |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Ikke almindelig:  Sjælden | Dyspnø, hoste, bronkokonstriktion  Interstitiel lungesygdom |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig:  Ikke almindelig: | Kvalme, opkastning, nedsat appetit  Diarré, obstipation, abdominalsmerter, dyspepsi, stomatitis, mundtørhed |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Ikke almindelig: | Pruritus, udslæt (inklusive erythematøst og makuløst udslæt), øget svedtendens |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Almindelig:  Ikke almindelig:  Meget sjælden: | Knoglesmerter, myalgi, ledsmerter, generel smerte  Muskelkramper, osteonekrose af kæberne\*  Osteonekrose i den ydre øregang (bisphosphonat klasse bivirkning) og andre anatomiske steder herunder lårben og hofte. |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Almindelig:  Ikke almindelig:  Sjælden:  Ikke kendt: | Nedsat nyrefunktion  Akut nyresvigt, hæmaturi, proteinuri  Erhvervet Fanconis syndrom  Tubulointerstitiel nefritis |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Almindelig:  Ikke almindelig: | Knoglesmerter, myalgi, ledsmerter, generel smerte  Muskelspasmer, osteonekrose af kæberne\* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Almindelig:  Ikke almindelig:  Sjælden | Feber, influenzalignende syndrom (inkluderende træthed, kulderystelser, utilpashed og hedeture)  Asteni, perifere ødemer, reaktioner ved injektionsstedet (inklusive smerter, irritation, hævelse, induration), brystsmerter, vægtøgning, anafylaktisk reaktion/shock, urticaria  Artritis og hævede led som symptomer på en akut fasereaktion |
| **Undersøgelser** | |
| Meget almindelig:  Almindelig:  Ikke almindelig:  Sjælden: | Hypophosphatæmi  Øgninger i serum-creatinin og serum-urea, hypocalcæmi  Hypomagnesiæmi, hypokaliæmi  Hyperkaliæmi, hypernatriæmi |
| \* Baseret på kliniske forsøg efter bedømmelse af mulige tilfælde med osteonekrose af kæberne. Da disse rapporter er påvirket af andre faktorer, er det ikke muligt at estimere en pålidelig årsagssammenhæng med eksponering af lægemidlet. | |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat nyrefunktion

Der er rapporter om nedsat nyrefunktion i forbindelse med zoledronsyre. I en pooled analyse af sikkerhedsdata fra Zometa-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 eller andre bisphosphonater 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 i kæberne er blevet rapporteret, overvejende hos cancerpatienter i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, såsom zoledronsyre (se pkt. 4.4). Mange af disse patienter modtog også kemoterapi og kortikosteroider og viste tegn på lokal infektion inklusiv osteomyelitis. Størstedelen af rapporterne referer til cancerpatienter, som har fået trukket en tand ud eller har fået foretaget andre tandoperationer.

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 utilsigtet 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 4 mg hver 3-4 uge i onkologiske patienter. Mekanismen bag den øgede forekomst af atrieflimren i dette ene kliniske studie er ukendt.

Akutfasereaktion

Denne bivirkning består af en række symptomer, der inkluderer feber, myalgi, hovedpine, smerter i arme og ben, kvalme, opkastning, diaré, artralgi og artritis med efterfølgende hævede led. Starttidspunktet er ≤ 3 dage efter infusion med zeldronsyre, og reaktionen er også refereret til ved brug af termerne ”influenza-lignende symptomer” eller ”symptomer efter dosering”.

Atypiske femurfrakturer

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

Atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer (klasseeffekt ved bisphosphonater).

Hypokalcæmi-relaterede bivirkninger

Hypokalcæmi er en vigtig, identificeret risiko ved zoledronsyre ved de godkendte indikationer. Baseret på evalueringen af både kliniske studier og tilfælde post-marketing er der tilstrækkelig evidens til at understøtte en sammenhæng mellem zoledronsyre-behandling og de rapporterede tilfælde af hypokalcæmi og den sekundære udvikling af hjertearytmi. Desuden er der en påviselig association mellem hypokalcæmi og de sekundære neurologiske bivirkninger, der er rapporteret i disse tilfælde, herunder kramper, hypæstesi og tetani (se pkt. 4.4).

**Indberetning af mistænkte bivirkninger**

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Klinisk erfaring med akut overdosis af zoledronsyre er begrænset. Der er rapporteret om fejlagtig indgivelse af doser op til 48 mg af zoledronsyre. Patienter, som har fået højere doser end de anbefalede (se pkt. 4.2), bør derfor overvåges nøje, eftersom nedsat nyrefunktion (inklusiv nyresvigt) og forstyrrelser af serum-elektrolytter (inklusiv calcium, phosphor og magnesium) er blevet observeret. I tilfælde af hypocalcæmi bør calciumglukonat-infusioner administreres, hvis det er klinisk indikeret.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler med virkning på knoglestruktur og mineralisering, Bisphosphonater. ATC-kode: M05BA08.

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

Bisphosphonaters 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.

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-adhæsion-/invasionsaktivitet.

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 | |
|  | Zoledronsyre  4 mg | Placebo | Zoledronsyre  4 mg | Placebo | Zoledronsyre  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 | |
| Median tid til SRE(dage) | 488 | 321 | NR | NR | NR | 640 |
| p-værdi | 0,009 | | 0,020 | | 0,055 | |
| Skeletal morbiditets rate | 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 | |
|  | Zoledronsyre  4 mg | Placebo | Zoledronsyre  4 mg | Zoledronsyre  4 mg | Placebo | Zoledronsyre  4 mg |
| 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 | |
| Median tid 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 randomiseret, dobbeltblindt fase III-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 | | |
|  | Zoledronsyre  4 mg | Pam 90 mg | Zoledronsyre  4 mg | Pam 90 mg | Zoledronsyre  4 mg | Pam 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 | | |
| Median tid til SRE(dage) | 376 | 356 | NR | 714 | NR | | NR |
| p-værdi | 0,151 | | 0,672 | | 0,026 | | |
| Skeletal morbiditets rate | 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) forekomst-ratio beregnet som det totale antal af SRE hændelser (eksklusiv hypercalcæmi 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 hypercalcæmi) 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)**

Placebo **∆**

BPI gennemsnitlig ændring fra baseline

Zoledronsyre 

Tid i studiet (uger)

CZOL446EUS122/SWOG-undersøgelse  
Det primære formål med denne observationsundersøgelse var at estimere den kumulative forekomst af osteonekrose i kæben (ONJ) efter 3 år hos kræftpatienter med knoglemetastaser, der modtog zoledronsyre. Osteoklast hæmningsterapien, anden kræftbehandling og tandpleje blev udført som klinisk indiceret for bedst at repræsentere akademisk og samfundsbaseret pleje. En tandundersøgelse ved baseline blev anbefalet, men var ikke obligatorisk.

Blandt de 3.491 evaluer bare patienter blev 87 tilfælde af ONJ-diagnoser bekræftet. Den samlede estimerede kumulative forekomst af bekræftet ONJ efter 3 år var 2,8 % (95 % CI: 2,3-3,5 %). Forekomsten var 0,8 % efter det første år og 2,0 % efter det andet år. Forekomsten af bekræftet ONJ efter 3 år var højest hos patienter med myelomatose (4,3 %) og lavest hos brystkræftpatienter (2,4 %). Tilfælde af bekræftet ONJ var statistisk signifikant højere hos patienter med myelomatose (p=0,03) end hos patienter med andre kræfttyper tilsammen.

Resultater fra kliniske undersøgelser vedrørende behandling af TIH

Kliniske studier af tumorinduceret hypercalcæmi (TIH) viser, at effekten af zoledronsyre er karakteriseret ved fald i serum-calcium og urinudskillelse af calcium. I fase I doseringsundersøgelser i patienter med mild til moderat tumorindiceret hypercalcæmi (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 serum-calcium på 4. dag for 8 mg zoledronsyre og på 7. dag for 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater blev observeret:

**Tabel 5:** Andel af patienter med fuldt respons pr. dag i de kombinerede TIH-studier

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 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 normo calcæmi var 4 dage. Mediantid til recidiv (fornyet stigning af albuminkorrigeret serum-calcium >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 hypercalcæmi (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 fremskreden 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:  almindelig: | Opkastning, kvalme  Abdominalsmerter |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Almindelig: | Smerte i ekstremiteter, artralgi, muskuloskeletal smerte |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Meget almindelig:  Almindelig: | Feber, træthed  Akut fase reaktion, smerte |
| **Undersøgelser** | |
| Meget almindelig:  Almindelig: | Hypocalcæmi  Hypophosphatæmi |

1Bivirkninger med frekvenser <5 % blev vurderet medicinsk, og det blev vist, at de er i overensstemmelse med den veletablerede sikkerhedsprofil for zoledronsyre (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, hypocalcæmi 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 hypercalcæmi (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 ½ α 0,24 og t ½ β 1,87 timer efterfulgt af en lang elimineringsfase med en terminal eliminationshalveringstid på t ½ γ 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 bisphosphonater.

Der eksisterer ingen farmakokinetiske data for zoledronsyre til patienter med hypercalcæmi 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 creatininclearance, idet den renale clearance er ansvarlig for 75+33 % af creatininclearance, 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 creatinineclearance 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 creatinineclearance på 84 ml/min. Der er kun begrænsede farmakokinetiske data vedrørende patienter med svær nyreinsufficiens (creatinineclearance <30 ml/min).

I et *in vitro* studie viste zoledronsyre lav affinitet for cellekomponenterne i humant blod, med en gennemsnitlig blodplasmakoncentration på 0,59 i koncentrationsområdet 30 ng / ml til til 5.000 ng / ml. Plasmaproteinbindingen er lav, med den ubundne fraktion i intervallet fra 60% ved 2 ng / ml til 77% ved 2.000 ng / ml zoledronsyre.

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 creatininclearance synes ikke at have nogen effekt på systemisk eksponering af zoledronsyre.

**5.3** **Non-kliniske 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 dagligt 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 bortset fra dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

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

**6.3 Opbevaringstid**

5 ml plastik hætteglas: 36 måneder

6 ml hætteglas (Type I siliciumdioxid indre-belagt): 36 måneder

8 ml hætteglas: (Type I Borsillicat): 24 måneder

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 24 timer ved temperatur 25 °C og 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning (dvs. den brugsklare infusionsvæske) anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -betingelser før brug brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2°C til 8°C. Den afkølede opløsning skal derefter opnå stuetemperatur før administration.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsbetingelser for den brugsklare infusionsvæske, se pkt. 6.3.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Zoledronsyre ”STADA” 4 mg/5 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning leveres i pakninger indeholdende 1 eller 4 hætteglas (plastik eller glas).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Plastik hætteglas: 5 ml plastik hætteglas lavet af klart, farveløst cycloolefin copolymer, type I brombutyl gummiprop og forseglet med aluminium polypropylen flip-off segl.

Glas hætteglas: 6 ml glas hætteglas lavet af klart, type I siliciumdioxid belagt glas hætteglas med gummiprop og forseglet med aluminiumhætte med flip-off segl.

Glas hætteglas: 8 ml glas hætteglas lavet af klar Type I Borsillicat glas hætteglas med gummiprop og forseglet med aluminiumhætte med flip-off segl.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Før administration skal 5,0 ml koncentrat fra ét hætteglas eller den mængde koncentrat, som påkræves, fortyndes yderligere med 100 ml calciumfri infusionsvæske (0,9 % w/v natriumchlorid- eller 5% w/v glucoseopløsning).

Yderligere information om håndtering af Zoledronsyre ”STADA”, inklusiv 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 ”STADA” i kloakken.

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

Undersøgelser med glasflasker, forskellige typer af infusionsposer og infusionsslanger fremstillet af polyvinylchlorid, polyethylen og polypropylen (forfyldt med 0,9 % w/v natriumchlorid- eller 5% w/v glucoseopløsning) viste ingen uforligelighed med zoledronsyre.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastr. 2-18,

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

48842

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. december 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. marts 2025