

30. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zoledronsyre "Sun Pharma", infusionsvæske, opløsning**

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

33321

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zoledronsyre "Sun Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas med 100 ml opløsning indeholder 5,33 mg zoledronsyremonohydrat svarende til 5 mg vandfri zoledronsyre.

Hvert ml af opløsningen indeholder 0,0533 zoledronsyremonohydrat svarende til 0,05 mg vandfri zoledronsyre.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning, med pH på 5,5 til 7,0 og osmolaritet på 260-320 mOsm/Kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af osteoporose

* + - hos postmenopausale kvinder
    - hos voksne mænd

med øget risiko for knoglebrud, inklusive personer med en nylig lavenergi-hoftefraktur.

Behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling

* + - hos postmenopausale kvinder
    - hos voksne mænd med øget risiko for fraktur.

Behandling af Pagets sygdom af knoglerne hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Patienter skal være passende hydreret før administration af Zoledronsyre "Sun Pharma". Dette gælder specielt for ældre patienter (≥65 år) og for patienter, som er i behandling med diuretika.

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af zoledronsyre.

Osteoporose

Til behandling af postmenopausal osteoporose, osteoporose hos mænd og behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling er den anbefalede dosis en enkelt intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre administreret en gang om året.

Den optimale varighed af bisfosfonatbehandling af osteoporose er ikke fastlagt. Behovet for fortsat behandling skal revurderes regelmæssigt, baseret på fordele og mulige risici af zoledronsyre for den enkelte patient, især efter anvendelse i 5 år eller mere.

Hos patienter med en nylig lavenergi-hoftefraktur anbefales det at administrere zoledronsyre -infusion mindst to uger efter hoftefrakturhelingen (se pkt. 5.1). Det anbefales at give en støddosis D-vitamin på 50.000 til 125.000 IE oralt eller intramuskulært før den første zoledronsyre -infusion hos patienter med en nylig lavenergi-hoftefraktur.

Pagets sygdom

Til behandling af Pagets sygdom bør zoledronsyre kun ordineres af læger med erfaring i behandlingen af Pagets sygdom af knoglerne. Den anbefalede dosis er en enkelt intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre. Det tilrådes kraftigt hos patienter med Pagets sygdom at sikre et tilstrækkeligt calciumtilskud svarende til mindst 500 mg calcium to gange daglig, i mindst 10 dage efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Efterbehandling af Pagets sygdom: Efter den første behandling med zoledronsyre ved Pagets sygdom er der observeret en længerevarende periode med remission hos responderende patienter. Efterbehandling gives som en ekstra intravenøs infusion af 5 mg zoledronsyre efter et interval på 1 år eller længere fra den første behandling til patienter, som har tilbagefald. Der er begrænsede tilgængelige data om efterbehandling af Pagets sygdom (se pkt. 5.1).

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Zoledronsyre er kontraindiceret til patienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4). Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med kreatininclearance ≥ 35 ml/min.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2)

*Ældre (≥ 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig, da biotilgængelighed, fordeling og elimination var ens hos ældre patienter og yngre forsøgspersoner.

*Pædiatrisk population*

Zoledronsyre bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Der foreligger ingen data for børn under 5 år. De foreliggende data for børn i alderen 5-17 år er beskrevet i pkt. 5.1.

**Administration**

Intravenøs anvendelse.

Zoledronsyre "Sun Pharma" administreres via en separat infusionsslange og ved en langsom konstant infusionshastighed. Infusionstiden må ikke være mindre end 15 minutter. For information angående infusion af Zoledronsyre "Sun Pharma" se pkt. 6.6.

Patienter i behandling med Zoledronsyre "Sun Pharma" bør få udleveret indlægssedlen og patienthuskekortet.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre bisfosfonater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hypokalcæmi (se pkt. 4.4).
* Svært nedsat nyrefunktion med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.4).
* Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nyrefunktion

Anvendelse af zoledronsyre til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindiceret grundet en øget risiko for nyresvigt hos denne population.

Nedsat nyrefunktion er observeret efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.8), specielt hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion eller andre risici såsom fremskreden alder, samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, samtidig dialysebehandling (se pkt. 4.5) eller dehydrering som følge af behandling med zoledronsyre. Nedsat nyrefunktion er blevet observeret hos patienter efter en enkelt administration. Dialysekrævende nyresvigt eller letale tilfælde er i sjældne tilfælde opstået hos patienter med underliggende nyresygdom eller med en af risikofaktorerne beskrevet ovenfor.

Følgende forholdsregler bør tages for at minimere risikoen for nyrerelaterede bivirkninger:

* + - Før hver zoledronsyre dosis bør kreatininclearance beregnes på basis af den faktiske legemsvægt ved at bruge Cockcroft-Gault formlen.
    - Forbigående øgning i serumkreatinin kan være højere hos patienter med underliggende nyresygdom.
    - Monitoring af serumkreatinin bør overvejes hos risikopatienter.
    - Zoledronsyre bør anvendes med forsigtighed, når det anvendes samtidigt med andre lægemidler, som kan påvirke nyrefunktionen (se pkt. 4.5).
    - Patienter, specielt ældre patienter og patienter i behandling med diuretika, bør være passende hydreret forud for behandling med zoledronsyre.
    - En enkelt dosis zoledronsyre bør ikke overstige 5 mg, og infusionsvarigheden bør være mindst 15 minutter (se pkt. 4.2).

Hypokalcæmi

Eksisterende hypokalcæmi skal behandles med tilstrækkelig indgivelse af calcium og D-vitamin, før behandling med zoledronsyre initieres (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser af mineralmetabolismen skal ligeledes behandles effektivt (fx hypoparathyroidisme, intestinal calciummalabsorption). Lægen bør overveje klinisk monitorering for disse patienter.

Forhøjet knogleomsætning er karakteristisk for Pagets sygdom af knoglerne. På grund af zoledronsyres hurtige effekt på kongleomsætningen kan der udvikles forbigående hypokalcæmi, til tider symptomatisk og almindeligvis maksimal inden for de første 10 dage efter infusion af zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Det anbefales at indtage tilstrækkeligt med calcium og D-vitamin i forbindelse med administration af zoledronsyre. Yderligere tilrådes det kraftigt hos patienter med Pagets sygdom, at sikre et tilstrækkeligt calciumtilskud svarende til mindst 500 mg calcium to gange daglig i mindst 10 dage efter administration af zoledronsyre (se pkt. 4.2).

Patienterne bør informeres om symptomer på hypokalcæmi og få passende klinisk monitorering i risikoperioden. Måling af serum calcium inden infusion med zoledronsyre er anbefalet hos patienter med Pagets sygdom.

Alvorlig og til tider inhabiliterende knogle-, led- og/eller muskelsmerter er sjældent blevet rapporteret hos patienter behandlet med bisfosfonater, herunder zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Osteonekrose af kæberne

Osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter behandlet med zoledronsyre (zoledronsyre) for osteoporose (se pkt. 4.8).

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

Følgende bør overvejes, når risikoen for at udvikle osteonekrose af kæberne skal vurderes hos den enkelte patient:

* Styrken af det lægemiddel, der hæmmer knogleresorption (øget risiko ved højpotente stoffer), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) og kumuleret dosis af knogleresorptionsbehandling.
* Cancer, følgesygdomme (fx anæmi, koagulationslidelse, infektion), rygning.
* Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, stråleterapi af hoved og nakke.
* Dårlig mundhygiejne, parodontal sygdom, dårligt tilpassede tandproteser, tandsygdom i anamnesen, invasiv tandbehandling fx udtrækning af en tand.

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

Planen for patienter, der udvikler osteonekrose, bør laves i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller oral kirurg med ekspertise i osteonekrose. Midlertidig afbrydelse af zoledronsyrebehandling bør overvejes, indtil tilstanden er afhjulpet og bidragende risikofaktorer er mindsket så vidt muligt.

Osteonekrose af øregangen

Der er rapporteret osteonekrose af øregangen med bisfosfonater, hovedsageligt i forbindelse med langtidsbehandling. Mulige risikofaktorer for osteonekrose af øregangen inkluderer steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infektioner eller traumer. Muligheden for osteonekrose af øregangen skal overvejes hos patienter, der får behandling med bisfosfonater, og som udviser øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

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.

Akutfase reaktioner

Akutfase reaktioner (APRer) eller post-dosis-symptomer, som fx feber, myalgi, influenza-lignende symptomer, artralgi og hovedpine er observeret, hvoraf størstedelen er opstået inden for tre dage efter administration af zoledronsyre.

APRer kan sommetider være alvorlige eller være af længere varighed. Incidensen af post-dosis- symptomer kan reduceres, hvis der gives paracetamol eller ibuprofen kort efter administration af zoledronsyre. Det tilrådes også at udsætte behandlingen, hvis patienten er klinisk ustabil pga. en akut sygdom og en APR kan være problematisk (se punkt 4.8).

Generelt

Der er andre produkter tilgængelige, der indeholder zoledronsyre som aktivt indholdsstof, til onkologiske indikationer. Patienter, der behandles med zoledronsyre, må ikke behandles samtidig med sådanne lægemidler eller andre bisfosfonater, da den samlede effekt af disse lægemidler er ukendt.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml ml Zoledronsyre "Sun Pharma" (1 hætteglas), dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier med andre lægemidler. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk og påvirker ikke de humane cytokrom P450 enzymer *in vitro* (se pkt. 5.2). Zoledronsyre bindes ikke mærkbart til plasmaproteiner (cirka 43-55 % bundet), og interaktioner med stærkt proteinbundende lægemidler på grund af fortrængning, er derfor usandsynlig.

Zoledronsyre elimineres via nyrerne. Forsigtighed tilrådes når zoledronsyre administreres samtidig med lægemidler, der har en signifikant indvirkning på nyrefunktionen (fx aminoglykosider eller diuretika, som kan forårsage dehydrering) (se pkt. 4.4).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan den systemiske virkning af samtidigt indgivne lægemidler, der primært udskilles via nyrerne, øges.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Zoledronsyre anbefales ikke til kvinder i den fertile alder.

Graviditet

Zoledronsyre er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af zoledronsyre hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet inklusive malformationer (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Amning

Zoledronsyre er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Det vides ikke, om zoledronsyre udskilles i human mælk.

Fertilitet

Det blev vurderet, om zoledronsyre havde potentielle bivirkninger i rotter, der påvirkede fertiliteten hos den parenterale generation og F1-generationen. Dette resulterede i unormalt store farmakologiske effekter, som blev vurderet til at være relateret til lægemidlets hæmning af mobiliseringen af calcium i knoglerne, hvilket resulterede i periparturient hypokalcæmi, en klasseeffekt for bisfosfonater, dystocia og afslutning af studiet før tid. Derfor forhindrede disse resultater bestemmelse af zoledronsyre definitive effekt på fertilitet i mennesker.

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

Ikke mærkning.

Bivirkninger, såsom svimmelhed, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den overordnede procentdel af patienter, som oplevede bivirkninger, var henholdsvis 44,7 %, 16,7 % og 10,2 % efter første, anden og tredje infusion. Incidensen af individuelle bivirkninger efter første infusion var: pyreksi (17,1 %), muskelsmerter (7,8 %), influenzalignende sygdom (6,7 %), ledsmerter (4,8 %) og hovedpine (5,1 %), se ”akutfase reaktioner” nedenfor.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i tabel 1 er anført i henhold til MedDRA organklassificering og frekvens.

Frekvenserne er defineret ved brug af følgende konvention: 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). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Ikke almindelig | Influenza, nasofaryngit |
| **Blod og lymfesystem** | Ikke almindelig | Anæmi |
| **Immunsystemet** | Ikke kendt\*\* | Hypersensitivitetsreaktioner inklusive sjældne tilfælde af bronkospasme, urticaria og angioødem og meget sjældne tilfælde af anafylaktisk reaktion/shock |
| **Metabolisme og ernæring** | Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden | Hypokalcæmi\*  Nedsat appetit  Hypofosfatæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | Ikke almindelig | Søvnløshed |
| **Nervesystemet** | Almindelig  Ikke almindelig | Hovedpine, svimmelhed  Letargi, paræstesi, somnolens  (søvnlignende bevidstheds­svækkelse), tremor, synkope, dysgeusi |
| **Øjne** | Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Ikke kendt\*\* | Okulær hyperæmi  Konjunktivit, øjensmerter  Uveit, episklerit, irit  Sklerit og paroftalmi |
| **Øre og labyrint** | Ikke almindelig | Vertigo |
| **Hjerte** | Almindelig  Ikke almindelig | Atrieflimren  Palpitationer |
| **Vaskulære sygdomme** | Ikke almindelig  Ikke kendt\*\* | Forhøjet blodtryk, rødmen  Hypotension (nogle af patienterne havde underliggende risikofaktorer) |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Ikke almindelig | Hoste, dyspnø |
| **Mave-tarm-kanalen** | Almindelig  Ikke almindelig | Kvalme, opkastning, diarré Dyspepsi, øvre mavesmerter, mavesmerter, gastroøsofageal  reflukssygdom, forstoppelse, mundtørhed, øsofagit, tandpine, gastrit# |
| **Hud og subkutane væv** | Ikke almindelig | Udslæt, hyperhidrose, pruritus, erytem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Meget sjælden  Ikke kendt\*\* | Muskelsmerter, ledsmerter, knoglesmerter, rygsmerter, ekstremitetssmerter  Nakkesmerter, stivhed i bevægeapparatet,hævelse af led, muskelkramper, muskuloskeletale smerter i brystregionen, muskuloskeletale smerter, ledstivhed, artrit, muskelsvækkelse  Atypiske subtrokantære og diafyseale femurfrakturer† (bisfosfonat klasseeffekt)  Osteonekrose af øregangen (klasse-bivirkning for bisfosfonater)  Kæbeosteonekrose (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter) |
| **Nyrer og urinveje** | Ikke almindelig  Ikke kendt\*\* | Serumkreatinin øget, pollakisuri, proteinuri  Nedsat nyrefunktion. Sjældne tilfælde af dialysekrævende nyresvigt og sjældne tilfælde med letal udgang er rapporteret hos patienter med forudeksisterende nedsat nyrefunktion eller andre risikofaktorer som fremskreden alder, samtidig anvendelse af nefrotoksiske lægemidler, samtidig anvendelse af diuretika eller dehydrering efter  behandlingen med zoledronsyre (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter) |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Meget almindelig  Almindelig  Ikke almindelig  Ikke kendt\*\* | Pyreksi  Influenzalignende sygdom, kulderystelser, træthed, asteni, smerter, utilpashed, reaktioner på infusionsstedet  Perifert ødem, tørst, akut-fase reaktion, ikke-kardielle brystsmerter  Dehydrering sekundært til akutfase reaktioner (symptomer som pyreksi, opkastning og diarré efter behandlingen). |
| **Undersøgelser** | Almindelig  Ikke almindelig | Stigning i C-reaktivt protein  Nedsat calcium i blodet |

# Observeret i patienter, der samtidigt tager glukokortikoider.

\* Kun almindelig ved Pagets sygdom.

\*\* Baseret på post-marketing rapporter. Frekvens kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

† Set efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Atrieflimren*

I HORIZON – Betydningsfuld Fraktur Studie [PFT] (se pkt. 5.1) 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 og placebo. Frekvensen af atrieflimren som alvorlig utilsigtigt hændelse var øget hos patienter i behandling med zoledronsyre (1,3 %) (51 ud af 3.862) sammenlignet med patienter som modtog placebo (0,6 %) (22 ud af 3.852) Mekanismen bag den øgede forekomst af atrieflimren er ukendt. I osteoporoseforsøget (PFT, HORIZON – Tilbagevendende Fraktur Studie [RFT] var den samlede incidens for atrieflimren sammenlignelig for zoledronsyre (2,6 %) og placebo (2,1 %). For alvorlige bivirkninger af atrieflimren var den samlede incidens 1,3 % for zoledronsyre og 0,8 % for placebo.

*Klasseeffekter*

*Nedsat nyrefunktion*

Zoledronsyre er associeret med nedsat nyrefunktion manifesteret som en forringelse af nyrefunktionen (dvs. øget serumkreatinin) og i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Nedsat nyrefunktion er set efter administration af zoledronsyre, specielt hos patienter med eksisterende nyreproblemer eller yderligere risikofaktorer (fx ældre patienter, cancerpatienter i kemoterapibehandling, samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler, samtidig behandling med diuretika, svær dehydrering), hvoraf de fleste modtog en dosis på 4 mg hver 3.-4. uge, men det er set hos patienter efter en enkelt administration.

I kliniske studier om osteoporose var ændringen i kreatininclearance (målt årligt før dosering) og incidensen af nyresvigt og nedsat nyrefunktion sammenlignelig for zoledronsyre - og placebobehandlings- gruppen over tre år. Der sås en forbigående stigning i serumkreatinin inden for 10 dage hos 1,8 % af patienterne behandlet med zoledronsyre mod 0,8 % hos patienterne behandlet med placebo.

*Hypokalcæmi*

I kliniske studier om osteoporose havde omkring 0,2 % af patienterne et betydeligt fald i serumcalciumniveauet (mindre end 1,87 mmol/l) efter administration af zoledronsyre. Der sås ingen symptomatiske tilfælde af hypokalcæmi.

I forsøgene med Pagets sygdom sås der hypokalcæmi hos ca. 1 % af patienterne, og det forsvandt hos alle.

Laboratorieundersøgelser viste forbigående kalciumniveauer under den normale referenceværdi (mindre end 2,10 mmol/l) hos 2,3 % af de zoledronsyre -behandlede patienter i et større klinisk studie sammenlignet med 21 % af zoledronsyre -behandlede patienter i de kliniske forsøg med Pagets sygdom. Frekvensen af hypokalcæmi var meget lavere efter de efterfølgende infusioner.

Alle patienter modtog tilstrækkeligt D-vitamin- og calciumtilskud i det postmenopausale osteoporosestudie, forebyggelsesstudiet af kliniske frakturer efter hoftefraktur, og studierne med Pagets sygdom (se også pkt. 4.2). I forebyggelsesstudiet for kliniske frakturer efter en nylig hoftefraktur blev D-vitamin niveauet ikke målt rutinemæssigt, men flertallet af patienter modtog en støddosis D-vitamin forud for administrationen af zoledronsyre (se pkt. 4.2).

*Lokale reaktioner*

I et større klinisk studie blev der rapporteret lokale reaktioner som rødme, hævelse og/eller smerter på infusionsstedet (0,7 %) efter administration af zoledronsyre.

*Osteonekrose af kæberne*

Tilfælde af osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret overvejende hos cancerpatienter, der er i behandling med lægemidler, der hæmmer knogleresorption, herunder zoledronsyre (se pkt. 4.4). I et større klinisk studie med 7.736 patienter er der rapporteret om osteonekrose i kæberne hos en patient behandlet med zoledronsyre og en patient behandlet med placebo. Tilfælde af osteonekrose af kæberne er blevet rapporteret efter markedsføring for zoledronsyre.

*Akutfase reaktioner*

Den samlede procentdel af patienter, som oplevede akutfase reaktioner eller post-dosis-symptomer (inkl. alvorlige tilfælde) efter administration af zoledronsyre, er følgende (frekvenserne stammer fra studiet med behandling af post-menopausal osteoporose): feber (18,1 %), myalgi (9,4 %), influenzalignende symptomer (7,8 %), artralgi (6,8 %) og hovedpine (6,5 %), hvoraf størstedelen var opstået inden for tre dage efter administration af zoledronsyre. Størstedelen af disse symptomer var lette til moderate og ophørte inden for 3 dage efter opståen. Incidensen af disse symptomer aftog ved de efterfølgende årlige doser af zoledronsyre. Procentdelen af patienter, der oplevede bivirkninger, var lavere i et mindre studie (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % efter henholdsvis den første, anden og tredje infusion), hvor der var anvendt profylakse mod bivirkninger (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset klinisk erfaring med akut overdosering. Patienter, som har fået højere doser end de anbefalede, bør derfor overvåges nøje. I tilfælde af klinisk signifikant hypokalcæmi kan tilstanden reverseres ved supplerende oral calcium og/eller intravenøs infusion af calciumglukonat.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til behandling af knoglesygdomme, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA08.

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

De selektive virkninger af bisfosfonater på knogler er baseret på deres høje affinitet til mineraliseret knogle.

Zoledronsyres primære molekylære mål i osteoklasterne er enzymet farnesylpyrofosfatsyntase. Den lange virkningsvarighed af zoledronsyre kan tilskrives høj bindingsaffinitet til det aktive site i farnesylpyrofosfatsyntase (FPP) og dets stærke bindingsaffinitet til knoglemineral.

Forhøjede postmenopausal knogleomsætning mindskedes hurtigt ved behandling med zoledronsyre. Laveste niveau blev nået for resorptionsmarkørene efter 7 dage og for formationsmarkørene efter 12 uger. Derefter stabiliseredes knoglemarkørerne inden for det præmenopausale interval. Der var ingen progressiv reduktion af knogleomsætningsmarkørerne ved gentagen årlig dosering.

Klinisk effekt ved behandling af postmenopausal osteoporose [PFT]

Virkning og sikkerhed af zoledronsyre 5 mg en gang årligt i 3 konsekutive år er påvist hos post- menopausale kvinder (7.736 kvinder i alderen 65-89 år) med enten: en knogledensitet (BMD) med en t-score for lårbenshalsen ≤ -1,5, og mindst to milde eller en moderat eksisterende vertebral(e) fraktur(er); eller en BMD T-score for lårbenshalsen ≤ -2,5 med eller uden bevis for eksisterende vertebral (e) fraktur(er). 85 % af patienterne blev behandlet med bisfosfonat for første gang. Kvinder, som blev evalueret for incidens af vertebrale frakturer, modtog ikke samtidig osteoporosebehandling, hvilket var tilladt for kvinder, som bidrog til evalueringerne af hoftefrakturer og alle kliniske frakturer. Samtidig osteoporosebehandling omfattede: calcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonsubstitutionsbehandling, tibolon, men udelukkede andre bisfosfonater. Alle kvinder modtog 1.000 til 1.500 mg usammensat calcium og 400 til 1.200 IU D-vitamintilskud dagligt.

*Effekt på morfometriske vertebrale frakturer*

Zoledronsyre reducerede incidensen af en eller flere nye vertebrale frakturer signifikant over 3 år og så tidligt som ved 1 år (se tabel 2).

## Tabel 2 Resumé af effekt på vertebrale frakturer ved 12, 24 og 36 måneder

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Resultat | Zoledron-syre (%) | Placebo (%) | Absolut reduktion af frakturincidens % (CI) | Relativ reduktion af frakturincidens % (CI) |
| Mindst en ny vertebral fraktur (0-1 år) | 1,5 | 3,7 | 2,2 (1,4, 3,1) | 60 (43, 72)\*\* |
| Mindst en ny vertebral  fraktur (0-2 år) | 2,2 | 7,7 | 5,5 (4,4, 6,6) | 71 (62, 78)\*\* |
| Mindst en ny vertebral fraktur (0-3 år) | 3,3 | 10,9 | 7,6 (6,3, 9,0) | 70 (62, 76)\*\* |
| \*\* p <0,0001 | | | | |

Patienter på 75 år og derover, der blev behandlet med zoledronsyre, reducerede risikoen med 60 % for vertebral fraktur sammenlignet med placebo patienter (p<0,0001).

*Effekt på hoftefrakturer*

Zoledronsyre viste en konsistent effekt over 3 år på 41 % reduktion i risikoen for hoftefrakturer (95 % CI, 17 % til 58 %). Hændelsesraten for hoftefrakturer var 1,44 % for patienter behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 2,49 % for patienter behandlet med placebo. Risikoreduktionen var 51 % for patienter som ikke havde fået bisfosfonat tidligere og 42 % for patienter, som fik lov at være i samtidig osteoporosebehandling.

*Effekt på alle kliniske frakturer*

Alle kliniske frakturer blev verificeret ud fra radiografi og/eller klinisk dokumentation. Et resumé af resultaterne er præsenteret i tabel 3.

## Tabel 3 Sammenligninger mellem behandlinger af incidensen af vigtige kliniske frakturvariabler over 3 år

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Resultat | Zoledronsyre (N=3.875)  hændelsesrate (%) | Placebo (N=3.861)  hændelses- rate (%) | Absolut reduktion i frakturhændelses- rate %  (CI) | Relativ risikoreduktion i frakturincidens  % (CI) |
| Alle kliniske frakturer (1) | 8,4 | 12,8 | 4,4 (3,0, 5,8) | 33 (23, 42)\*\* |
| Klinisk vertebral fraktur (2) | 0,5 | 2,6 | 2,1 (1,5, 2,7) | 77 (63, 86)\*\* |
| Ikke-vertebral fraktur (1) | 8,0 | 10,7 | 2,7 (1,4, 4,0) | 25 (13, 36)\* |
| \*p-værdi <0,001, \*\*p-værdi <0,0001   1. Ekskl. frakturer på fingre, tær og ansigt 2. Inkl. kliniske frakturer på torakale og lumbale ryghvirvler | | | | |

*Effekt på knogledensitet (BMD)*

Zoledronsyre øgede BMD signifikant ved den lumbale columna, hofte og distale radius i forhold til behandling med placebo på alle tidspunkter (6, 12, 24 og 36 måneder). Behandling med Zoledronsyre resulterede i en øgning af BMD med 6,7 % ved den lumbale columna, 6,0 % ved total hofte, 5,1 % ved lårbenshals og 3,2 % ved den distale radius over 3 år sammenlignet med placebo.

*Knoglehistologi*

Der blev udført biopsier fra crista iliaca 1 år efter den tredje årlige dose på 152 postmenopausale patienter med osteoporose behandlet med zoledronsyre (N=82) eller placebo (N=70). Den histomorfometriske analyse viste en 63 % reduktion i knogleomsætningen. Hos patienter behandlet med zoledronsyre blev der ikke påvist nogen osteomalaci, marvfibrose eller dannelse af spongiøst knoglevæv. Tetracyklinmarkering kunne påvises i alle, undtagen en, af de 82 biopsier fra patienter på zoledronsyre. MikroCT-analysen (μCT) påviste øget trabekulær knoglevolumen og bevarelse af trabekulær knoglearkitektur hos patienter behandlet med zoledronsyre sammenlignet med placebo.

*Knogleomsætningsmarkører*

Knoglespecifik basisk fosfatase (bone-specific alkaline phosphatase – BSAP), serum N-terminal propeptid af type I-collagen (P1NP) og serum beta-C-telopeptider (b-CTx) blev evalueret i subsæt fra 517 til 1.246 patienter med jævne mellemrum under hele studiet. Behandling med en årlig zoledronsyre - dosis på 5 mg reducerede BSAP signifikant med 30 % i forhold til baseline ved 12 måneder, hvilket blev opretholdt med 28 % under baselineniveau ved 36 måneder. P1NP var signifikant reduceret med 61 % under baselineniveau ved 12 måneder, og dette blev opretholdt med 52 % under baseline ved 36 måneder. B-CTx var signifikant reduceret med 61 % under baselineniveau ved 12 måneder, og det blev opretholdt med 55 % under baseline ved 36 måneder.

I hele denne periode lå knogleomsætningsmarkørerne inden for det præmenopausale interval ved udgangen af hvert år. Gentagen dosering førte ikke til yderligere reduktion af knogleomsætningsmarkørerne.

*Effekt på højde*

I det treårige osteoporosestudie blev den stående højde målt årligt med et stadiometer. Zoledronsyre - gruppen viste ca. 2,5 mm mindre højdetab sammenlignet med placebo (95 % CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

*Dage med nedsat funktionsevne*

Zoledronsyre reducerede signifikant det gennemsnitlige antal dage med begrænset aktivitet og antal dage med sengeleje på grund af rygsmerter med henholdsvis 17,9 dage og 11,3 dage sammenlignet med placebo og reducerede signifikant det gennemsnitlige antal dage med begrænset aktivitet og dage med sengeleje på grund af frakturer med henholdsvis 2,9 dage og 0,5 dage sammenlignet med placebo (alle p<0,01).

Klinisk effekt i behandlingen af osteoporose hos patienter med øget frakturrisiko efter nylig hoftefraktur (RTF)

Incidensen af kliniske frakturer, herunder vertebrale og non-vertebrale frakturer samt hoftefrakturer, blev bedømt i 2.127 mænd og kvinder i alderen 50-59 år (gennemsnitsalder 74,5 år) med en nylig (inden for 90 dage) lavenergi-hoftefraktur, som blev fulgt i gennemsnitligt 2 år på studiebehandling (zoledronsyre). Omkring 42 % af patienterne havde en lårbenshals BMD T-score lavere end -2,5 og omkring 45 % af patienterne havde en lårbenshals BMD T-score over -2,5. Zoledronsyre blev administreret en gang årligt, indtil mindst 211 patienter i forsøgspopulationen havde bekræftede kliniske frakturer. D-vitamin niveauerne blev ikke målt rutinemæssigt, men en støddosis D-vitamin (50.000 til 125.000 IE oralt eller intramuskulært) blev givet til flertallet af patienterne 2 uger før infusionen. Alle deltagerne modtog dagligt 1.000 til 1.500 mg usammensat calcium plus 800 til 1.200 IE D- vitaminsupplement. 95 % af patienterne modtog deres infusion to eller flere uger efter hoftefrakturen blev behandlet, og gennemsnitstidspunktet for infusion var ca. 6 uger efter hoftefrakturhelingen. Den primære effektvariabel var incidensen af kliniske frakturer i løbet af studiet.

*Effekt på alle kliniske frakturer*

Incidensraten af vigtige kliniske frakturvariabler er angivet i tabel 4.

## Tabel 4 Sammenligninger mellem behandlinger af incidensen af vigtige kliniske frakturvariabler

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Resultat | Zoledronsyre (N=1.065)  hændelsesrate (%) | Placebo (N=1.062)  hændelses- rate (%) | Absolut reduktion i frakturhændelses- rate %  (CI) | Relativ risikoreduktion i frakturincidens  % (CI) |
| Alle kliniske frakturer (1) | 8,6 | 13,9 | 5,3 (2,3, 8,3) | 35 (26, 50)\*\* |
| Klinisk vertebral fraktur (2) | 1,7 | 3,8 | 2,1 (0,5, 3,7) | 46 (8, 68)\* |
| Ikke-vertebral fraktur (1) | 7,6 | 10,7 | 3,1 (0,3, 5,9) | 27 (2, 45)\* |
| \*p-værdi <0,05, \*\*p-værdi <0,01   1. Ekskl. frakturer på fingre, tæer og ansigt 2. Inkl. kliniske frakturer på torakale og lumbale ryghvirvler | | | | |

Studiet var ikke designet til at måle signifikante forskelle i hoftefraktur, men der ses en tendens mod reduktion i nye hoftefrakturer.

All cause mortaliteten var 10 % (101 patienter) i gruppen behandlet med zoledronsyre sammenlignet med 13 % (141 patienter) i placebogruppen. Det svarer til en reduktion på 28 % i risikoen for all cause mortalitet (p=0,01).

Incidensen af forsinket heling af hoftefrakturer var sammenlignelig mellem zoledronsyre (34 [3,2 %]) og placebo (29 [2,7 %]).

*Effekt på knogledensitet (BMD)*

I HORIZON-RFT-studiet forøgede zoledronsyre behandling signifikant BMD i forhold til placebo ved hofteledet og lårbenshalsen ved alle tidspunkter (12, 24 og 36 måneder). Behandling med zoledronsyre resulterede i 5,4 % stigning i BMD på hele hoften og 4,3 % ved lårbenshalsen over 24 måneder sammenlignet med placebo.

Klinisk effekt hos mænd

I HORIZON-RTF studiet blev 508 mænd randomiseret og 185 patienter fik BMD bedømt ved 24 måneder. Ved 24 måneder blev der observeret en signifikant øgning på 3,6 % i BMD over hele hoften hos patienter, som blev behandlet med zoledronsyre, svarende til effekten observeret hos post- menopausale kvinder i HORIZON-PFT studiet. Studiet var ikke dimensioneret til at vise en reduktion i kliniske frakturer hos mænd; incidensen af kliniske frakturer var 7,5 % hos mænd behandlet med zoledronsyre i forhold til 8,7 % for placebo.

I et andet studie, som omfattede mænd, (studie CZOL446M2308) var en årlig infusion af zoledronsyre non- inferiør i forhold til ugentlig alendronat for den procentuelle ændring i lænderyg-BMD ved måned 24 i forhold til baseline.

Klinisk effekt ved osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling

Effekten og sikkerheden af zoledronsyre ved behandling og forebyggelse af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling blev vurderet i et randomiseret, multicenter, dobbeltblindet, stratificeret, aktivt kontrolleret studie med 833 mænd og kvinder i alderen 18-85 år (gennemsnitsalder for mænd 56,4 år; for kvinder 53,5 år) behandlet med > 7,5 mg prednisolon (eller tilsvarende) oralt dagligt. Patienterne blev inddelt i forhold til varigheden af deres glukokortikoid-behandling før randomisering (≤ 3 måneder versus > 3 måneder). Varigheden af forsøget var 1 år. Patienterne blev randomiseret til behandling med enten en enkelt infusion zoledronsyre 5 mg eller oralt risedronat 5 mg daglig i 1 år. Alle deltagere fik 1.000 mg usammensat calcium plus 400 til 1.000 IE D-vitamin pr. dag. Effekt blev påvist, hvis non-inferioritet over for risedronat blev vist sekventielt med hensyn til den procentuelle forandring i BMD i lænderygsøjlen efter 12 måneder i forhold til basisniveau i undergrupperne for henholdsvis behandling og forebyggelse. Hovedparten af patienterne fortsatte med at få glukokortikoider i det år, studiet varede.

*Effekt på knogledensitet (BMD)*

Stigningen i BMD var signifikant større i lænderygsøjlen og lårbenshalsen efter 12 måneder i gruppen behandlet med zoledronsyre sammenlignet med risedronat (alle p < 0,03). I undergruppen med patienter, der havde fået glukokortikoider i 3 måneder eller derunder før randomisering, øgede zoledronsyre lænderygsøjlens BMD med 4,06 % i forhold til 2,71 % for risedronat (middeldifference: 1,36 %; p < 0,001). I undergruppen med patienter, der havde fået glukokortikoider i mindre end 3 måneder før randomisering, øgede zoledronsyre BMD i lænderygsøjlen med 2,60 % i forhold til 0,64 % for risedronat (middeldifference: 1,96 %; p > 0,001). Studiet havde ikke styrke til at vise reduktion i kliniske frakturer sammelignet med risedronat. Incidensen af frakturer var 8 for zoledronsyre behandlede patienter versus7 for risedronatbehandlede patienter (p=0,8055).

Klinisk effekt ved behandling af Pagets sygdom af knoglerne

Zoledronsyre blev undersøgt hos mænd og kvinder i alderen over 30 år med primært mild til moderat Pagets sygdom af knoglerne (gennemsnitlig serum alkalisk fosfatase niveau på 2,6-3,0 gange den øvre grænseværdi for det normale aldersspecifikke referenceområde ved inklusion i studiet) bekræftet ved radiografisk påvisning.

Effekten af én infusion på 5 mg zoledronsyre versus daglige doser på 30 mg risedronat i 2 måneder blev vist i to sammenligningsstudier med en varighed på 6 måneder. Efter 6 måneder viste zoledronsyre respons hos 96 % (169/176) og en serum alkalisk fosfatase (SAP) normaliseringsrate hos 89 % (156/176) sammenlignet med 74 % (127/171) og 58 % (99/171) for risedronat (alle p < 0,001).

I de poolede resultater blev der for zoledronsyre og risedronat observeret lignende nedsættelse i sværhedsgraden af smerte og score for smerteinterferens relativt i forhold til baseline i løbet af 6 måneder.

Patienter, som blev klassificeret som respondere efter 6 måneders hovedstudie, var egnet til at deltage i et udvidet opfølgningsstudie. Af de 153 patienter behandlet med zoledronsyre og 115 patienter behandlet med risedronat, som deltog i et udvidet observationsstudie, var andelen af patienter, som afsluttede den udvidede observationsperiode (efter en gennemsnitlig opfølgningsvarighed på 3,8 år efter dosering) pga. behov for efterbehandling (klinisk bedømmelse), højere for risedronat (48 patienter eller 41,7 %) end for zoledronsyre (11 patienter eller 7,2 %). Ved Pagets sygdom var gennemsnitstiden fra den første dosis til afslutning af den udvidede observationsperiode pga. behov for efterbehandling længere for zoledronsyre (7,7 år) end for risedronat (5,1 år).

Seks patienter, som opnåede terapeutisk respons 6 måneder efter behandling med zoledronsyre, og som senere fik sygdomstilbagefald i den udvidede opfølgningsperiode, blev efterbehandlet med zoledronsyre gennemsnitligt 6,5 år efter første behandling. Fem af de 6 patienter havde SAP inden for normalområdet ved måned 6 (*Last Observation Carried Forward*, LOCF).

Knoglehistologi blev evalueret hos 7 patienter med Pagets sygdom 6 måneder efter behandling med 5 mg zoledronsyre. Resultater af knoglebiopsi viste knogler af normal kvalitet og ingen nedsat remodellering af knoglerne og ingen mineraliseringsdefekter. Disse resultater var i overensstemmelse med målinger af biokemiske markører, som viste normal knogleomsætning.

Pædiatrisk population

Der er gennemført et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med pædiatriske patienter i alderen 5-17 år i behandling med glukokortikoider. Patienterne havde nedsat knogledensitet (lændehvirvelsøjle BMD Z-score ≤ -0,5) og osteoporotiske frakturer. Patientpopulationen, der blev randomiseret i studiet (ITT-population), inkluderede patienter med flere undertyper af reumatiske lidelser, inflammatorisk tarmsygdom eller Duchennes muskeldystrofi. Det var planlagt at inkludere

92 patienter i studiet, men kun 34 patienter blev inkluderet og randomiseret til behandling med enten en intravenøs infusion af 0,05 mg/kg (højst 5 mg) zoledronsyre 2 gange årligt eller placebo i et år. Alle patienter blev pålagt D-vitamin og calcium som baggrundsbehandling.

Infusion af zoledronsyre resulterede i en stigning i gennemsnitlig lændehvirvelsøjle BMD Z-score *least square (LS)* på 0,41 efter 12 måneder i forhold til baseline sammenlignet med placebo (95 % CI: 0,02, 0,81; 18 og 16 patienter, henholdsvis). Der blev ikke påvist en effekt på lændehvirvelsøjle BMD Z-score efter behandling i 6 måneder. Ved 12 måneder blev der observeret en statistisk signifikant (p<0,05) reduktion i tre knogleomsætningsmarkører (P1NP, BSAP, NTX) hos gruppen behandlet med zoledronsyre sammenlignet med placebo-gruppen. Der blev ikke observeret statistiske signifikante forskelle i det totale knoglemineralindhold hos patienter behandlet med zoledronsyre sammenlignet med placebo ved 6 eller 12 måneder. Der er ingen klar evidens for en sammenhæng mellem ændringer i BMD og forebyggelse af frakturer hos børn med skeletvækst.

I gruppen behandlet med zoledronsyre blev der ikke observeret nye vertebrale frakturer sammenlignet med placebo-gruppen, hvor der blev observeret to nye frakturer.

De mest almindelige bivirkninger der blev rapporteret efter infusion af zoledronsyre var artralgi (28 %), pyreksi (22 %), opkastning (22 %), hovedpine (22 %), kvalme (17 %), myalgi (17 %), smerte (17 %), diarré (11 %) og hypokalcæmi (11 %).

I gruppen behandlet med zoledronsyre rapporterede flere patienter alvorlige bivirkninger sammenlignet med placebo-gruppen (5 [27,8 %] patienter versus 1 [6,3 %] patient).

I den 12 måneders åbne forlængelse af det ovenfor nævnte *core* studie, blev der ikke observeret nogen nye kliniske frakturer. Men 2 patienter, en i hver behandlingsgruppe i *core* studiet (zoledronsyre- gruppe: 1/9, 11,1 % og placebo-gruppe: 1/14, 7,1 %), havde nye morfometriske vertebrale frakturer. Der var ingen nye sikkerhedsfund.

Langtidssikkerhedsdata hos denne population kan ikke bestemmes fra disse studier.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med zoledronsyre i alle undergrupper af den pædiatriske population for Pagets knoglesygdom, osteoporose hos mænd og post-menopausale kvinder med øget risiko for fraktur, og forebyggelse af kliniske frakturer efter hoftefraktur hos mænd og kvinder (se pkt. 4.2 for oplysninger 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 gav nedenstående farmakokinetiske data, som viste sig at være uafhængige af dosis.

Fordeling

Efter påbegyndelse af infusion med zoledronsyre, øges plasmakoncentrationen af den aktive substans 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.

Elimination

Intravenøst administreret zoledronsyre elimineres i en trifasisk proces: hurtig bifasisk elimination fra det systemiske kredsløb med halveringstider på t½α 0,24 og t½β 1,87 timer efterfulgt af en lang elimineringsfase med en terminal eliminationshalveringstid på t½γ 146 timer. Der var ingen akkumulering af den aktive substans i plasma efter gentagne doser administreret hver 28. dag. De tidlige dispositionsfaser (α og β med ovenstående t½-værdier) repræsenterer formodentlig hurtigt optag i knogle og udskillelse via nyrerne.

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. Denne optagelse i knoglevævet er fælles for alle bisfosfonater og er formentlig en konsekvens af den strukturelle lighed med pyrofosfat. Som for andre bisfosfonater er retentionsstiden af zoledronsyre i knogler meget lang. Fra knoglevævet afgives den meget langsomt tilbage til det systemiske kredsløb og elimineres gennem nyrerne. Total legemsclearance er 5,04±2,5 l/time uafhængigt af dosis og uanset køn, alder, race og legemsvægt. Inter- og intraindividuel variation i zoledronsyreclearance i plasma er vist at være henholdsvis 36 % og 34 %. Forøgelse af infusionstiden fra 5 til 15 minutter forårsagede en 30 % nedgang i zoledronsyrekoncentrationen ved afslutningen af infusionen, men havde ingen effekt på arealet under plasmakoncentration versus tid kurven.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser med andre lægemidler og zoledronsyre. Siden zoledronsyre ikke metaboliseres i mennesker, og da stoffet havde lille eller ingen effekt som en direkte virkende og/eller irreversibel metabolismeafhængig hæmmer af P450 enzymer, er det usandsynligt, at zoledronsyre reducerer den metaboliske udskillelse af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 enzymsystemet. Zoledronsyre bindes ikke mærkbart til plasmaproteiner (cirka 43-55 % bundet), og bindingen er uafhængig af koncentrationen. Af denne grund er interaktioner med stærkt proteinbundede lægemidler på grund af fortrængning usandsynlig.

Specielle populationer (se pkt. 4.2)

*Nedsat nyrefunktion*

Den renale clearance af zoledronsyre korrelerer tydeligt med kreatininclearance, idet den renale clearance udgjorde 75±33 % af kreatininclearance, hvilket viste en median på 84±29 ml/min (varierende fra 22 til 143 ml/min) hos de 64 undersøgte patienter. Der blev observeret mindre stigninger i AUC(0-24t) på 30 % til 40 % ved mild til moderat nedsat nyrefunktion i forhold til en patient med normal nyrefunktion. Manglende akkumulering af stof givet som flere doser uanset nyrefunktionen, indikerer, at dosisjustering af zoledronsyre ved mild (Clkr = 50–80 ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion ned til en kreatininclearance på 35 ml/min ikke er nødvendig.

Anvendelse af zoledronsyre til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindiceret grundet en øget risiko for nyresvigt hos denne population.

**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. I enkelt-dosis infusions hundestudier, administreret over 15 minutter, var 1,0 mg/kg (6 gange den anbefalede humane terapeutiske eksponering baseret på AUC) fint tolereret uden nyreproblemer.

Subkronisk og kronisk toksicitet

I intravenøse infusionsstudier blev renal tolerabilitet overfor zoledronsyre bestemt hos rotter, som fik 0,6 mg/kg givet som 15 minutters infusion i alt seks gange med 3 dages interval (for en kumulativ dosis svarende til AUC niveau cirka 6 gange højere den humane terapeutiske eksponering), mens fem 15 minutters infusioner af 0,25 mg/kg blev administreret med 2–3 ugers interval (en kumulativ dosis svarende til 7 gange den humane terapeutiske eksponering) hos hunde var fint tolereret. I intravenøse bolusstudier faldt dosis, som var fint tolereret med stigende studievarighed: 0,2 og 0,02 mg/kg dagligt var fint tolereret i 4 uger hos henholdsvis rotter og hunde, men kun 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg hos henholdsvis rotter og hunde, når det indgives i 52 uger.

Længerevarende gentaget administration, som gav tilstrækkelig kumulativ højere eksponering end maksimal dosis beregnet til human terapi, viste toksikologiske effekter på andre organer, inklusiv mavetarmkanalen og lever, og på det intravenøse injektionssted. Den kliniske relevans af resultaterne er ikke kendt. 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.

Reproduktionstoksicitet

Teratogenstudier blev udført på to arter, begge via subkutan administration. Der blev observeret teratogenicitet hos rotter ved doser på ≥ 0,2 mg/kg og sås tydeligt i form af ydre og viscerale misdannelser samt misdannelser i skelettet. Dystoki blev observeret ved den laveste dosis (0,01 mg/kg kropsvægt), der blev afprøvet i rotter. Der blev ikke observeret teratogene eller embryo/føtal effekter hos kaniner, selvom maternal toksicitet blev bemærket ved 0,1 mg/kg på grund af nedsat niveau af serum calcium.

Mutagenicitet og cancerogent potentiale

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke komme i kontakt med calcium-holdige opløsninger.

Zoledronsyre "Sun Pharma" må ikke blandes eller gives intravenøst med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

30 måneder.

Efter åbning

Kemisk og fysisk stabilitet er blevet påvist i 24 timer ved 2°C - 8°C eller under 25°C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser inden brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C - 8°C. Den nedkølede opløsning skal derefter ækvilibreres til stuetemperatur før administration.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

For opbevaringsbetingelser efter første åbning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart hætteglas af type II soda-kalk-silicaglas, lukket med type I-chlorbutylgummipropper og forseglet med flip-off-forseglinger af aluminium-polypropylen.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas á 100 ml.

Ikke alle pakningsstørelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Kun klar opløsning fri for partikler og misfarvning bør anvendes.

Hvis den er nedkølet, lad den nedkølede opløsning nå stuetemperatur før administration. Aseptiske teknikker skal følges under forberedelsen af infusionen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69035

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. oktober 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-