

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledo 4 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver pose med 100 ml oppløsning inneholder 4 mg zoledronsyre. Én ml oppløsning inneholder 0,04 mg zoledronsyre.

Hver pose med 100 ml oppløsning inneholder 342,9 mg (14,9 mmol) natrium (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar og partikkelfri, fargeløs til svakt gul oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

- Behandling av voksne pasienter med tumorindusert hyperkalsemi (TIH).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

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

Voksne og eldre

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

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

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

Behandling av TIH

Voksne og eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

TIH:

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

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

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

Hos pasienter med normal nyrefunksjon (definert som $CL_{Cr} > 60$ ml/min), kan Zoledo administreres direkte uten ytterligere tilberedning. Følgende dose Zoledo anbefales hos pasienter med benmetastaser og som samtidig har mild til moderat nedsatt nyrefunksjon før behandling (definert som $CL_{Cr} 30\text{--}60$ ml/min hos denne gruppen), (se også pkt. 4.4):

Kreatininclearance ved behandlingsstart (ml/min)	Anbefalt dose Zoledo*
> 60	$4,0$ mg zoledronsyre
$50\text{--}60$	$3,5$ mg* zoledronsyre
$40\text{--}49$	$3,3$ mg* zoledronsyre
$30\text{--}39$	$3,0$ mg* zoledronsyre

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

Etter behandlingstart bør serumkreatinin måles før hver dose Zoledo, og behandlingen bør holdes tilbake hvis nyrefunksjonen forverres. I de kliniske studiene ble forverring av nyrefunksjonen definert som følger:

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zoledo skal gis som én enkelt intravenøs infusjon. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon, definert som $CL_{cr} > 60$ ml/min, må ikke zoledronsyre fortynnes ytterligere.

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

For tilberedning av reduserte doser til pasienter med $Cl_{cr} \leq 60$ ml/min ved behandlingsstart, se tabell 1 nedenfor. Fjern det angitte volumet Zoledo-oppløsning fra posen og erstatt dette med et tilsvarende volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Tabell 1: Tilberedning av reduserte doser Zoledo

Kretininclearance ved behandlingsstart (ml/min)	Fjern følgende mengde Zoledo infusjonsvæske, oppløsning (ml)	Erstatt med følgende volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning (ml)	Justert dose (mg zoledronsyre i 100 ml)
50–60	12,0	12,0	3,5
40–49	18,0	18,0	3,3
30–39	25,0	25,0	3,0

Zoledo må ikke blandes med andre infusjonsvæsker og skal administreres som én enkelt infusjon i en separat infusjonsslange.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Før administrering av Zoledo må pasientene vurderes for å sikre at de er tilstrekkelig hydrert.

Hos pasienter med risiko for hjertesvikt bør overhydrering unngås.

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

Pasienter som behandles med Zoledo bør ikke behandles med noen andre legemidler som inneholder zoledronsyre eller andre bisfosfonater samtidig, siden effekten av å kombinere disse midlene er ukjent.

Dette legemidlet inneholder 342,9 mg natrium per 100 ml. Dette tilsvarer 17,15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Hvis en oppløsning av vanlig salt (9 mg/ml natriumkloridoppløsning) brukes til fortynning av Zoledon før administrering, vil dosen av mottatt natrium imidlertid være høyere.

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven

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

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

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

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

- Potens av bisfosfonater (høyere risiko for høypotente preparater), administrasjonsmåte (høyere risiko ved parenteral administrasjon) og kumulativ dose av bisfosfonater
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidige behandlinger: kjemoterapi, angiogenesehemmere (se pkt. 4.5), strålebehandling mot hode og nakke, kortikosteroider
- Tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasive tannbehandlinger (f.eks. tanntrekking) og dårlig tilpasset protese.

Ved behandling med Zoledon bør alle pasienter oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessig tannlegesjekk, og umiddelbart rapportere om eventuelle orale symptomer som dental mobilitet, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller væsker. Invasiv tannbehandling bør kun utføres etter nøye vurdering under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling. Tannkirurgi kan forverre tilstanden hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under behandling med bisfosfonater. Hos pasienter der tannbehandling er nødvendig foreligger det ingen data som antyder at seponering av bisfosfonatet reduserer risikoen for osteonekrose i kjeven.

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

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

Osteonekrose på andre anatomiske steder

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

I tillegg har det vært sporadiske rapporter av osteonekrose andre steder, inkludert hofte og lårben. Dette har hovedsakelig vært rapportert hos voksne kreftpasienter behandlet med zoledronsyre.

Muskelskjelettsmerter

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

Atypiske frakturer i lårbenet

Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå fracturene kan oppstå hvor som helst langs lårbenet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse fracturene inntraff etter lite eller intet forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbensbrudd. Fracturene er ofte bilaterale; derfor bør lårben på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter

som har hatt brudd i lårbensskaffet. Det er blitt rapportert at disse frakturene heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbenet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

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

Hypokalsemi

Hypokalsemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med zoledronsyre. Hjerterytmie og nevrologiske bivirkninger (inkludert kramper, hypoestesi og tetani) har blitt rapportert, sekundært til tilfeller av alvorlig hypokalsemi. Tilfeller av alvorlig hypokalsemi som krevde sykehusinnleggelse har blitt rapportert. I enkelte tilfeller kan hypokalsemien være livstruende (se pkt. 4.8). Forsiktighet bør utvises når zoledronsyre gis sammen med legemidler som er kjent for å forårsake hypokalsemi, da de kan ha en synergistisk effekt som resulterer i alvorlig hypokalsemi (se pkt. 4.5). Kalsiumnivå i serum bør måles og hypokalsemi må korrigeres før start av behandling med zoledronsyre. Pasienter bør få tilstrekkelig tilskudd av kalsium og D-vitamin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i morsmelk hos mennesker. Zoledronsyre er kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Zoledronsyre ble undersøkt hos rotter med tanke på potensielt uønskede effekter på fertilitet hos foreldre og F1-generasjon. Dette resulterte i uttalte farmakologiske effekter, vurdert relatert til preparatets hemming av skjelettets kalsiummetabolisme, noe som medførte periparturiert hypokalsemi, en klasseeffekt ved bisfosfonater, dystoni og tidlig avslutning av studien. Disse

resultatene forhindret derfor et endelig svar på hvilken effekt zoledronsyre har på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet og somnolens kan ha en påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Zoledon ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

Bivirkninger i tabellform

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

Tabell 2

Bivirkningene er angitt etter frekvens, der de mest vanlige er angitt først. Følgende inndeling er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige:	Anemi
Mindre vanlige:	Trombocytopeni, leukopeni
Sjeldne:	Pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	Overfølsomhetsreaksjoner
Sjeldne:	Angionevrotisk ødem
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Angst, søvnforstyrrelser
Sjeldne:	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet, parestesi, smaksforstyrrelser, hypoestesi, hyperestesi, tremor, somnolens
Svært vanlige:	Kramper, hypoestesi og tetani (sekundært til hypokalsemi)
Øyesykdommer	
Vanlige:	Konjunktivitt
Mindre vanlige:	Tåkesyn, skleritt og orbital inflammasjon
Sjeldne:	Uveitt
Svært sjeldne:	Episkleritt
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Hypertensjon, hypotensjon, atrieflimmer, hypotensjon som medfører synkope eller sirkulatorisk kollaps
Sjeldne:	Bradykardi, hjerterytmie (sekundært til hypokalsemi)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste, bronkokonstriksjon
Sjeldne:	Interstitial lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt
Mindre vanlige:	Diaré, forstoppelse, abdominale smerter, dyspepsi, stomatitt, munntørrehet
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Kløe, utslett (inkludert erytematøst og makuløst utslett), økt svetting
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige:	Bensmerter, myalgi, artralgi, generelle smerter
Mindre vanlige:	Muskelspasmer, osteonekrose i kjeven
Svært sjeldne:	Osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater) og andre anatomiske steder inkludert lårben og hofte
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon
Mindre vanlige:	Akutt nyresvikt, hematuri, proteinuri
Sjeldne:	Ervervet Fanconis syndrom
Ikke kjent:	Tubulointerstitiell nefritt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Feber, influensalignende syndrom (inkludert fatigue, frysninger, sykdomsfølelse og rødme)
Mindre vanlige:	Asteni, perifert ødem, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert smerter, irritasjon, hevelse, indurasjon), brystsmerter, vektøkning, anafylaktisk reaksjon/sjokk, urtikaria

Sjeldne:	Artritt og hevelse i ledd som et symptom på en akuttfasereaksjon
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Hypofosfatemi
Vanlige:	Økt blodkreatinin og urinsyre i blodet, hypokalsemi
Mindre vanlige:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sjeldne:	Hyperkalemi, hypernatremi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har blitt knyttet til rapporter om nedsatt nyrefunksjon. Det er gjort en samlet analyse av sikkerhetsdata fra registreringsstudier med zoledronsyre for forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet. Analysen viste at hyppigheten av hendelser av nedsatt nyrefunksjon mistenkt relatert til zoledronsyre (bivirkninger) var som følger: myelomatose (3,2 %), prostatakraft (3,1 %), brystkreft (4,3 %), lungekreft og andre solide tumorer (3,2 %). Faktorer som kan øke potensialet for en forverring av nyrefunksjonen inkluderer dehydrering, pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon, mange behandlingsrunder med zoledronsyre eller andre bisfosfonater og samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler eller bruk av kortere infusjonstid enn det som er anbefalt per i dag. Forverring av nyrefunksjonen, utvikling av nyresvikt og dialyse er rapportert hos pasienter etter første dose eller etter en enkeltdose av 4 mg zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Osteonekrose i kjeven

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

Atrieflimmer

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

Akuttfasereaksjon

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

Atypiske frakturer i lårbenet

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

Bivirkninger relatert til hypokalsemi

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med akutt overdose med zoledronsyre. Det er rapportert om feilbruk av zoledronsyre med doser på opptil 48 mg. Pasienter som har fått høyere doser enn anbefalt (se pkt. 4.2), bør overvåkes nøye fordi nedsatt nyrefunksjon (inkludert nyresvikt) og abnormiteter i serumelektrolytter (inkludert kalsium, fosfat og magnesium) har blitt observert. Hvis hypokalsemi oppstår, bør infusjon av kalsiumglukonat gis når det er klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

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

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

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

- *In vivo*: Hemming av osteoklastisk benresorpsjon som endrer mikromiljøet i benmargen, og gjør det mindre stimulerende for kreftcellenes vekst, anti-angiogen aktivitet og smertestillende aktivitet.
- *In vitro*: Hemming av osteoblast proliferasjon, direkte cytostatisk og pro-apoptoseaktivitet på kreftcellene, synergistisk cytostatisk effekt med andre legemidler mot kreft, aktivitet som hindrer adhesjon/invasjon.

Resultater fra kliniske studier ved forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet

Den første randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien sammenlignet 4 mg zoledronsyre med placebo med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med prostatakreft. Zoledronsyre 4 mg viste en signifikant reduksjon av andelen pasienter som opplevde minst én skjelettrelatert hendelse, forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med mer enn 5 måneder, og redusert årlig insidens av hendelser per pasient – skjelett morbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 36 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i 4 mg zoledronsyregruppen sammenlignet med placebo. Pasienter som fikk 4 mg zoledronsyre rapporterte mindre økning i smerter, sammenlignet med pasientene som fikk placebo, og disse forskjellene var signifikante ved 3, 9, 21 og 24 måneder. Færre pasienter på zoledronsyre 4 mg fikk patologiske frakturer. Behandlingseffekten var mindre uttalt hos pasienter med blastiske lesjoner. Effekteresultater er vist i tabell 3.

I en annen studie, som inkluderte andre solide svulster enn i bryst- eller prostatakreft, viste zoledronsyre 4 mg en signifikant reduksjon av andelen pasienter med en skjelettrelatert hendelse,

forsinket median tid til den første skjelettrelaterte hendelsen med mer enn 2 måneder, og redusert skjelettmorbiditetsrate. Analyser av multiple hendelser viste en risikoreduksjon på 30,7 % for utvikling av skjelettrelaterte hendelser i 4 mg zoledronsyregruppen sammenlignet med placebogruppen. Effekterresultater er vist i tabell 4.

Tabell 3: Effekterresultater (prostatakreftpasienter som mottar hormonbehandling)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	38	49	17	25	26	33
p-verdi	0,028		0,052		0,119	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	488	321	Ikke nådd	Ikke nådd	Ikke nådd	640
p-verdi	0,009		0,020		0,055	
Skjelett-morbiditetsrat	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-verdi	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduksjon i multiple hendelser** (%)	36	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,002		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

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

Tabell 4: Effekterresultater (andre solide svulster enn bryst- eller prostatakreft)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo	zoledronsyre 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	39	48	16	22	29	34
p-verdi	0,039		0,064		0,173	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	236	155	Ikke nådd	Ikke nådd	424	307
p-verdi	0,009		0,020		0,079	
Skjelett-morbiditetsrate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-verdi	0,012		0,066		0,099	

Risikoreduksjon i multiple hendelser** (%)	30,7	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,003		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

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

I en tredje, randomisert, dobbeltblindet, fase III studie ble 4 mg zoledronsyre eller pamidronat 90 mg hver 3. til 4. uke sammenlignet hos pasienter med myelomatose eller brystkreft med minst en skjelettlesjon. Resultatene viste at 4 mg zoledronsyre hadde sammenlignbar effekt med pamidronat 90 mg med hensyn til forebygging av skjelettrelaterte hendelser. Analyser av multiple hendelser viste en signifikant risikoreduksjon på 16 % hos pasienter som ble behandlet med 4 mg zoledronsyre sammenlignet med pasienter som ble behandlet med pamidronat. Effekteresultatene er vist i **tabell 5**.

Tabell 5: Effekteresultater (pasienter med brystkreft og myelomatose)

	<u>Alle skjelettrelaterte hendelser (+TIH)</u>		<u>Frakturer*</u>		<u>Strålebehandling mot ben</u>	
	zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg	zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg	zoledronsyre 4 mg	Pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Andel pasienter med skjelettrelaterte hendelser (%)	48	52	37	39	19	24
p-verdi	0,198		0,653		0,037	
Median tid til skjelettrelatert hendelse (dager)	376	356	Ikke nådd	714	Ikke nådd	Ikke nådd
p-verdi	0,151		0,672		0,026	
Skjelettmorbiditetsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-verdi	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduksjon i multiple hendelser** (%)	16	-	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
p-verdi	0,030		Ikke relevant		Ikke relevant	

* Inkluderer vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

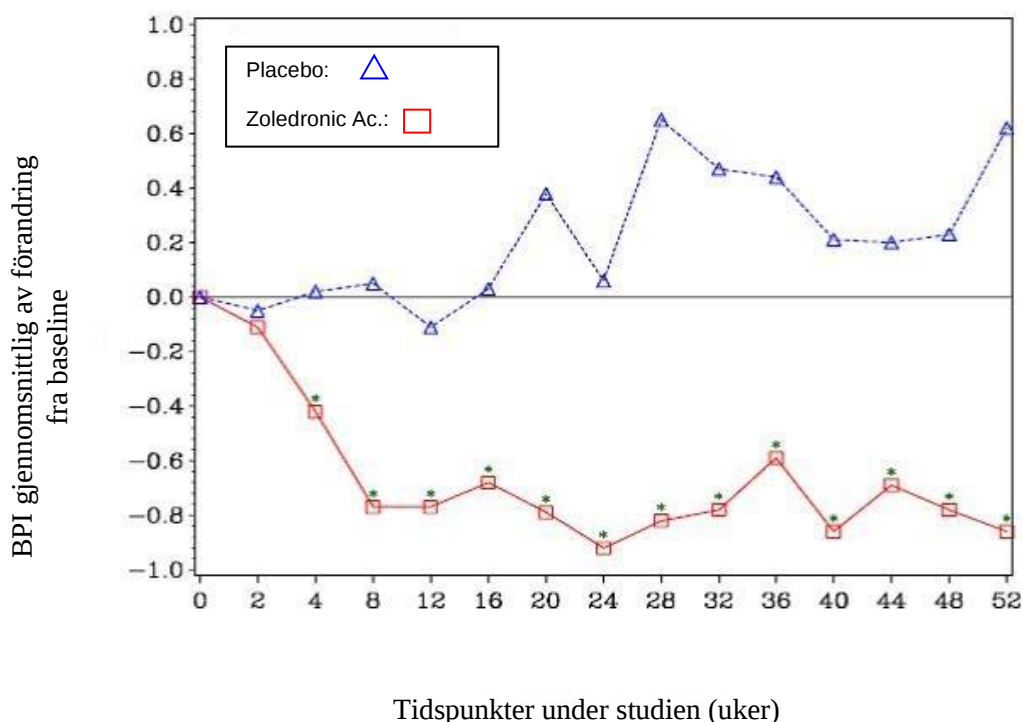
** Gjelder alle skjelethendelser, totalt antall og tid til hver hendelse i løpet av studien

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

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

I zoledronsyregruppen ble det observert statistisk signifikant forbedring i smerte-score (ved bruk av "Brief Pain Inventory", BPI) etter 4 uker og ved alle påfølgende tidspunkter i løpet av studien sammenlignet med placebo (figur 1). Smerte-score for zoledronsyre var konsekvent under baseline, og som følge av denne smertereduksjonen ble det sett en tendens til reduksjon i analgetisk score.

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



CZOL446EUS122/SWOG-studien

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

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

Resultater fra kliniske studier ved behandling av TIH

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

For å vurdere effekten av 4 mg zoledronsyre i forhold til pamidronat 90 mg, ble resultatene fra to pivotale multisenterstudier hos pasienter med TIH kombinert i en forhåndsplanlagt analyse.

Normalisering av korrigert serumkalsium var raskere ved dag 4 for 8 mg zoledronsyre og ved dag 7 for 4 mg og 8 mg zoledronsyre. Følgende responsrater ble observert:

Tabell 6: Andel av pasienter med komplett respons i de kombinerte TIH studiene angitt etter dager

	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zoledronsyre 4 mg (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Zoledronsyre 4 mg (N=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
*p-verdier sammenlignet med pamidronat.			

Mediantiden til normalt kalsiumnivå var 4 dager. Mediantiden til tilbakefall (ny økning i albumin-korrigert serum kalsium til $\geq 2,9$ mmol/l) var 30 til 40 dager hos pasienter behandlet med zoledronsyre mot 17 dager hos de som ble behandlet med pamidronat 90 mg (p-verdier: 0,001 for 4 mg og 0,007 for 8 mg zoledronsyre). Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to zoledronsyredosene.

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

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

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

tabell 7. Følgende inndeling er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 7: Bivirkninger observert hos pediatriske pasienter med alvorlig osteogenesis imperfecta¹

<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige:	Hodepine
<i>Hjertesykdommer</i>	
Vanlige:	Takykardi
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastium</i>	
Vanlige:	Nasofaryngitt
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige:	Oppkast, kvalme
Vanlige:	Abdominale smerter
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige:	Smerter i ekstremiteter, artralgi, smerter i muskler og skjelett
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Svært vanlige:	Feber, tretthet
Vanlige:	Akuttfase-reaksjon, smerter
<i>Undersøkelser</i>	
Svært vanlige:	Hypokalsemi
Vanlige:	Hypofosfatemi

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

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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemidlet i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for indikasjonene behandling av tumorindusert hyperkalsemi og forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en trefaset prosess: Rask bifasisk eliminasjon fra systemisk sirkulasjon, med halveringstider på $t_{1/2\alpha}$ 0,24 og $t_{1/2\beta}$ 1,87 timer, etterfulgt av en lang eliminasjonsfase med en terminal halveringstid på $t_{1/2\gamma}$ 146 timer. Det var ingen akkumulering av zoledronsyre i plasma etter multiple doser gitt hver 28. dag. Zoledronsyre metaboliseres ikke og utskilles i uendret form via nyrene. I løpet av de første 24 timene, blir $39 \pm 16\%$ av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten hovedsakelig er bundet til benvev. Resten frigis svært langsomt fra benvevet tilbake til den systemiske sirkulasjonen og utskilles via nyrene. Total clearance fra kroppen er $5,04 \pm 2,5$ l/time, uavhengig av dosen, og upåvirket av kjønn, alder, rase og kroppsvekt. En

økning i infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket en 30 % nedgang i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ingen effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid.

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

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

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

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

Spesielle pasientgrupper

Pediatrike pasienter

Begrensede farmakokinetiske data for barn med alvorlig osteogenesis imperfecta tyder på at farmakokinetikken til zoledronsyre hos barn fra 3 til 17 år tilsvarer farmakokinetikken for voksne ved samme dosenivå (mg/kg). Alder, kroppsvekt, kjønn og kreatininclearance synes ikke å ha noen effekt på systemisk eksponering for zoledronsyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

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

Subkronisk og kronisk toksisitet

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

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

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

Reproduksjonstoksitet

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

Mutagenitet og karsinogent potensiale

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Natriumsitrat (E331)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnet pose: 30 måneder.

Etter anbrudd: Av mikrobiologiske hensyn bør infusjonsvæske, oppløsning brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og betingelser før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av posen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Zoledo leveres i pakninger som inneholder 1, 4 eller 10 poser.

100 ml oppløsning i en transparent, fargeløs polyolefinpose av plast, levert med to polypropylenporter lukket med en elastomer-gummipropp og forseglet med en polypropylenhette. Beholderen er dekt med en overpose av plast (HDPE/LLDPE/PP).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Aseptisk arbeidsteknikk må benyttes ved tilberedning av infusjonen. Kun til engangsbruk.
Kun klar oppløsning uten partikler eller misfarging skal benyttes.

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

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11963

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. september 2018
Dato for siste fornyelse: 13. april 2023

10. OPPDATERINGSDATO

04.09.2024