

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zoledronsyre SUN PHARMA 5 mg/100 ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hetteglass med 100 ml oppløsning inneholder 5,33 mg zoledronsyremonohydrat tilsvarende 5 mg vannfri zoledronsyre.

Hver ml av oppløsningen inneholder 0,0533 zoledronsyremonohydrat tilsvarende 0,05 mg vannfri zoledronsyre

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning med pH 5,5 til 7,0 og osmolaritet 260-320 mOsm/Kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av osteoporose

- hos postmenopausale kvinner
- hos voksne menn

med økt risiko for frakturer, inkludert de som nylig har hatt en lavtraume hoftefraktur.

Behandling av osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling

- hos postmenopausale kvinner
- hos voksne menn med økt risiko for frakturer.

Behandling av Pagets bensyktom hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasientene må være godt hydrert før administrering av Zoledronsyre SUN PHARMA. Dette gjelder spesielt for eldre (≥ 65 år) og for pasienter som behandles med diuretika.

Det anbefales tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D i forbindelse med administrering av zoledronsyre.

Osteoporose

Anbefalt dose ved behandling av postmenopausal osteoporose, osteoporose hos menn og ved behandling av osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling, er én enkelt intravenøs infusjon av 5 mg zoledronsyre, gitt 1 gang i året.

Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig, basert på individuell nytte-/risikovurdering for zoledronsyre, spesielt etter bruk i 5 år eller mer.

Hos pasienter med en nylig lavtraume hoftefraktur anbefales det å gi zoledronsyre -infusjonen minst to uker etter hofteoperasjonen (se pkt. 5.1). Hos pasienter med en nylig lavtraume hoftefraktur anbefales det å gi en startdose på 50 000 til 125 000 IE med vitamin D oralt eller intramuskulært i forkant av den første zoledronsyre -infusjonen.

Pagets bensykdrom

Ved behandling av Pagets bensykdrom, bør zoledronsyre kun forskrives av leger med erfaring i behandling av Pagets bensykdrom. Anbefalt dose er én enkelt intravenøs infusjon med 5 mg zoledronsyre. Hos pasienter med Pagets bensykdrom anbefales det sterkt å i tillegg sørge for tilstrekkelig tilskudd av kalsium, tilsvarende minst 500 mg kalsium to ganger daglig i minimum 10 dager etter administrering av zoledronsyre (se pkt. 4.4).

Rebehandling av Pagets bensykdrom: Etter initial behandling av Pagets bensykdrom med zoledronsyre, er det observert en utvidet remisjonsperiode hos pasienter som responderer. Rebehandling består av ytterligere intravenøs infusjon av 5 mg zoledronsyre, etter et intervall på ett år eller lengre fra initial behandling hos pasienter som har fått tilbakefall. Det er begrensende data tilgjengelig på rebehandling av Pagets bensykdrom (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre er kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.3 og 4.4). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med kreatininclearance $\geq$ 35 ml/min.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Eldre ($\geq$ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig da biotilgjengelighet, distribusjon og eliminasjon er den samme hos eldre pasienter som hos yngre.

Pediatrisk populasjon

Zoledronsyre bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år. Det finnes ingen tilgjengelige data hos barn under 5 år. For tiden tilgjengelige data for barn i alderen 5 til 17 år er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Zoledronsyre SUN PHARMA gis langsomt via et infusjonssett med ventil, og med konstant infusjonshastighet. Infusjonstiden må ikke være mindre enn 15 minutter. For informasjon om infusjon av Zoledronsyre SUN PHARMA, se pkt. 6.6.

Pasienter som behandles med Zoledronsyre SUN PHARMA skal få utdelt pakningsvedlegget og pasientkortet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor bisfosfonater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med hypokalsemi (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance < 35 ml/min (se pkt. 4.4).

- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrefunksjon

Bruk av zoledronsyre hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindisert på grunn av økt risiko for nyresvikt hos denne pasientgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon har blitt observert etter bruk av zoledronsyre (se pkt. 4.8), spesielt hos pasienter med pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon eller andre risikofaktorer inkludert høy alder, samtidig bruk av nyretoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling (se pkt. 4.5), eller dehydrering som oppstår etter administrering av zoledronsyre. Nedsatt nyrefunksjon er sett hos pasienter etter en enkelt administrering. Sjeldne tilfeller av nyresvikt med behov for dialyse eller med fatalt utfall har forekommet hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon eller med noen av de andre risikofaktorene beskrevet ovenfor.

Følgende forsiktighetsregler bør tas for å redusere risikoen for nyrebivirkninger:

- Kreatininclearance bør regnes ut, basert på faktisk kroppsvekt ved hjelp av Cockcroft-Gault formelen, før hver dose zoledronsyre.
- Forbigående økning i serumkreatinin kan være større hos pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon.
- Monitorering av serumkreatinin bør vurderes hos risikopasienter.
- Zoledronsyre bør brukes med forsiktighet når det brukes sammen med andre legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen (se pkt. 4.5).
- Pasienter, spesielt eldre pasienter og de som får diuretikabehandling, bør være tilstrekkelig hydrert før bruk av zoledronsyre.
- En enkeltdose zoledronsyre bør ikke overstige 5 mg og varigheten av infusjonen bør være minst 15 minutter (se pkt. 4.2).

Hypokalsemi

Pasienter som har hypokalsemi må behandles med tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D før behandlingen med zoledronsyre igangsettes (se pkt. 4.3). Andre forstyrrelser i mineralmetabolismen må også behandles adekvat (f.eks. redusert paratyroideareserve, malabsorpsjon av kalsium fra tarm). Leger bør overveie klinisk monitorering av disse pasientene.

En økt omsetning av benvev er karakteristisk for Pagets bensykdom. Da effekten av zoledronsyre på benomsetning inntreffer raskt, kan det utvikles forbigående hypokalsemi (i noen tilfeller symptomatisk) spesielt i løpet av de 10 første dagene etter infusjon av zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Det anbefales tilstrekkelig tilskudd av kalsium og vitamin D i forbindelse med administrering av zoledronsyre. Hos pasienter med Pagets bensykdom anbefales det sterkt å i tillegg sørge for tilstrekkelig tilskudd av kalsium, tilsvarende minst 500 mg kalsium to ganger daglig i minimum 10 dager etter administrering av zoledronsyre (se pkt. 4.2).

Pasienter bør informeres om symptomer på hypokalsemi og skal ha tilstrekkelig klinisk oppfølging i løpet av risikoperioden. Det anbefales å måle serumkalsium hos pasienter med Pagets bensykdom før infusjon av zoledronsyre.

Tilfeller av alvorlige skjelett-, ledd- og/eller muskelsmerter, som i enkelte tilfeller har medført tap av arbeidsevne, er rapportert sjeldent hos pasienter som bruker bisfosfonater, inkludert zoledronsyre (se pkt. 4.8).

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som fikk zoledronsyre (zoledronsyre) for osteoporose (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med åpne bløtvevslesjoner i munnen bør behandlingsstart eller et nytt behandlingsforløp utsettes. Før behandlingen med zoledronsyre startes, anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende bør overveies når man skal vurdere en pasients risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for høypotente preparater), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrering) og kumulativ dose ved behandling av benresorpsjon.
- Kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking.
- Samtidige behandlinger: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenesehemmere, strålebehandling mot hode og nakke.
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassede tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling, f.eks. tanntrekking.

Ved behandling med zoledronsyre 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, sår som ikke gror eller væsker. Invasiv tannbehandling bør utføres med forsiktighet under behandling, og unngås ved nær tilknytning til zoledronsyrebehandling.

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

Osteonekrose i ytre øregang

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.

Atypiske frakturer i lårbenet

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

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

Akuttfasereaksjoner

Akuttfasereaksjoner eller symptomer etter dosering, slik som feber, myalgi, influensalignende

symptomer, artralgi og hodepine, har blitt observert. De fleste forekom innen tre dager etter administrering av zoledronsyre.

Akutfasereaksjoner kan noen ganger være alvorlige eller av forlenget varighet. Forekomsten av symptomer etter dosering kan reduseres ved å gi paracetamol eller ibuprofen kort tid etter administrering av zoledronsyre. Det anbefales også å utsette behandling dersom pasienten er klinisk ustabil på grunn av en akutt medisinsk tilstand og en akutfasereaksjon kan være problematisk (se pkt. 4.8).

Generelt

Andre legemidler som inneholder virkestoffet zoledronsyre er tilgjengelig ved onkologiske indikasjoner. Pasienter som blir behandlet med zoledronsyre bør ikke samtidig behandles med slike legemidler eller noen andre bisfosfonater, siden den kombinerte effekten av disse legemidlene er ukjent.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml hetteglass med Zoledronsyre SUN PHARMA, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler har blitt utført. Zoledronsyre metaboliseres ikke systemisk, og påvirker ikke humane cytokrom P450-enzymene *in vitro* (se pkt. 5.2). Plasmaproteinbindingen til zoledronsyre er ikke høy (ca. 43-55 % er bundet). Interaksjoner som skyldes fortrengning av legemidler med høy grad av proteinbinding, er derfor ikke sannsynlig.

Zoledronsyre elimineres ved renal ekskresjon. Forsiktighet må utvises når zoledronsyre gis sammen med legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen i vesentlig grad (f.eks. aminoglykosider eller diuretika som kan forårsake dehydrering) (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan den systemiske eksponeringen øke for legemidler brukt samtidig og som primært utskilles via nyrene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Zoledronsyre er ikke anbefalt hos fertile kvinner.

Graviditet

Zoledronsyre er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av zoledronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier med zoledronsyre har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert misdannelser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Amming

Zoledronsyre er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent om zoledronsyre utskilles i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Zoledronsyre ble studert hos rotter for mulige bivirkninger på fertilitet hos foreldre- og F1-generasjonen. Dette resulterte i forsterkede farmakologiske effekter vurdert til å være relatert til forbindelsens hemming av kalsiummobilisering i skjelett, som førte til hypokalsemi rundt fødsel, en klasseeffekt for bisfosfonater, komplisert fødsel og tidlig avslutning av studien. Disse resultatene

forhindret dermed bestemmelse av zoledronsyre endelige virkning på human fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger, som svimmelhet, kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt prosentvis antall pasienter som opplevde bivirkninger var 44,7 %, 16,7 % og 10,2 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon. Forekomsten av individuelle bivirkninger etter den første infusjonen var: feber (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensalignende sykdom (6,7 %), artralgi (4,8 %) og hodepine (5,1 %), se “Akuttfasereaksjoner” nedenfor.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger i tabell 1 er listet etter MedDRA organsystemklasser og frekvens. Frekvensen er rangert etter følgende inndeling: 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). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Influenza, nasofaryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent**	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert sjeldne tilfeller av bronkospasme, urtikaria og angioødem, og svært sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalsemi*
	Mindre vanlige Sjeldne	Nedsatt appetitt Hypofosfatemi
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine, svimmelhet
	Mindre vanlige	Døsighet, parestesi, søvnighet, skjelvinger, synkope, smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	Vanlige	Okulær hyperemi
	Mindre vanlige	Konjunktivitt, øyesmerte
	Sjeldne	Uveitt, episkleritt, iritt
	Ikke kjent**	Skleritt og paroftalmitt
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Svimmelhet
Hjertesykdommer	Vanlige	Atrieflimmer
	Mindre vanlige	Palpitasjoner
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypertensjon, rødme
	Ikke kjent**	Hypotensjon (noen pasienter hadde underliggende risikofaktorer)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Hoste, dyspné

<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	<i>Vanlige</i>	Kvalme, oppkast, diaré
	<i>Mindre vanlige</i>	Dyspepsi, øvre abdominale smerter, abdominale smerter, gastroøsofagal reflukssykdom, forstoppelse, munntørhet, øsofagitt, tannverk, gastritt#
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	<i>Mindre vanlige</i>	Utslett, hyperhidrose, kløe, erytem

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige</i>	Myalgi, artralgi, bensmerte, ryggsmerte, smerte i ekstremitetene
	<i>Mindre vanlige</i>	Nakkesmerte, stivhet i muskler/skjelett, hovne ledd, muskelkramper, muskel/skjelettsmerter i brystet, smerte i muskler/skjelett, leddstivhet, artritt, muskelsvakhet
	<i>Sjeldne</i>	Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbenet† (klassebivirkning for bisfosfonater)
	<i>Svært sjeldne</i>	Osteonekrose av i eksterne øregang (klassebivirkning for bisfosfonater)
	<i>Ikke kjent**</i>	Osteonekrose i kjeven (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter)
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Mindre vanlige</i>	Forhøyet kreatinin i blodet, pollakisuri, proteinuri
	<i>Ikke kjent**</i>	Nedsatt nyrefunksjon. Sjeldne tilfeller av nyresvikt med behov for dialyse og sjeldne tilfeller med fatalt utfall hos pasienter med pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon eller andre risikofaktorer som høy alder, samtidig bruk av nyretoksiske legemidler, samtidig diuretikabehandling, eller dehydrering i perioden etter infusjonen, har blitt rapportert (se pkt. 4.4 og 4.8 Klasseeffekter)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige</i>	Feber
	<i>Vanlige</i>	Influensalignende sykdom, frysninger, tretthet, asteni, smerte, sykdomsfølelse, reaksjoner på infusjonsstedet
	<i>Mindre vanlige</i>	Perifert ødem, tørste, akutfase-reaksjon, ikke-kardiale brystsmerte
	<i>Ikke kjent**</i>	Dehydrering sekundært til akutfasereaksjoner (bivirkninger etter dosering, slik som feber, oppkast og diaré)
Undersøkelser	<i>Vanlige</i>	Forhøyet C-reaktivt protein
	<i>Mindre vanlige</i>	Redusert nivå av kalsium i blodet

Observert hos pasienter som samtidig bruker glukokortikoider.

* Kun vanlig ved Pagets bencytose.

** Basert på rapporter etter markedsføring. Frekvens kan ikke estimeres ut ifra tilgjengelige data.

† Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Atrieflimmer

I HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (se pkt. 5.1) var total forekomst av atrieflimmer 2,5 % (96 av 3862) og 1,9 % (75 av 3852) hos pasienter som fikk henholdsvis zoledronsyre og placebo. Det var økt forekomst av alvorlig atrieflimmer hos pasienter som fikk zoledronsyre (1,3 %) (51 av 3862), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,6 %) (22 av 3852). Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer er ukjent. I osteoporosestudiene (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) var samlet forekomst av atrieflimmer sammenlignbar for zoledronsyre (2,6 %) og placebo (2,1 %). Samlet forekomst av alvorlig atrieflimmer var 1,3 % for zoledronsyre og 0,8 % for placebo.

Klasseeffekter

Nedsatt nyrefunksjon

Zoledronsyre har blitt assosiert med nedsatt nyrefunksjon, manifestert som forverret nyrefunksjon (det vil si økt serumkreatinin), og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt. Nedsatt nyrefunksjon er observert etter administrering av zoledronsyre. Dette gjelder særlig pasienter som allerede har nedsatt nyrefunksjon, eller de som har andre risikofaktorer (f.eks. høy alder, onkologipasienter som får kjemoterapi, samtidig behandling med nyretoksiske legemidler, samtidig behandling med diuretika, alvorlig dehydrering). Flesteparten av disse pasientene fikk en 4 mg dose hver 3.-4. uke, men symptomene har blitt observert hos pasienter etter én enkelt administrering.

I kliniske studier på osteoporose har endringene i kreatininclearance (målt årlig før dosering) og forekomst av nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon over tre år vært sammenlignbare for både zoledronsyre- og placebogruppen. En forbigående økning i serumkreatinin ble observert innen 10 dager hos 1,8 % av pasientene som fikk zoledronsyre versus 0,8 % av pasientene som fikk placebo.

Hypokalsemi

I kliniske studier på osteoporose hadde ca. 0,2 % av pasientene merkbar reduksjon i serumkalsiumnivå (mindre enn 1,87 mmol/l) etter administrering av zoledronsyre. Det ble ikke observert noen tilfeller av symptomatisk hypokalsemi.

I studiene på Pagets bensykdøm ble symptomatisk hypokalsemi observert hos ca. 1 % av pasientene, hvorav alle restituerte.

Laboratorieundersøkelser viste at 2,3 % av pasientene som ble behandlet med zoledronsyre i en stor klinisk studie fikk et forbigående, asymptomatisk kalsiumnivå som var lavere enn normalt referanseområde (mindre enn 2,10 mmol/l), sammenlignet med 21 % av pasientene som ble behandlet med zoledronsyre i studiene på Pagets bensykdøm. Frekvensen av hypokalsemi var mye lavere ved de påfølgende infusjonene.

Alle pasienter fikk tilstrekkelig tilskudd av vitamin D og kalsium i studien på postmenopausal osteoporose, i studien på forebygging av kliniske frakturer etter hoftefraktur og i studiene på Pagets bensykdøm (se også pkt. 4.2). I studien på forebygging av kliniske frakturer etter hoftefraktur ble ikke vitamin D-nivået undersøkt rutinemessig, men flesteparten av pasientene fikk en startdose vitamin D i forkant av administreringen av zoledronsyre (se pkt. 4.2).

Lokale reaksjoner

I en stor klinisk studie ble det rapportert om lokale reaksjoner på infusjonsstedet (0,7 %), slik som rødhet, hevelse og/eller smerte, etter administrering av zoledronsyre.

Osteonekrose i kjeven

Det er rapportert om tilfeller av osteonekrose i kjeven, hovedsakelig hos kreftpasienter som har blitt behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, inkl. zoledronsyre (se pkt. 4.4). I en stor klinisk studie med 7736 pasienter ble osteonekrose i kjeven rapportert hos én pasient som fikk zoledronsyre og én pasient som fikk placebo. Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert etter markedsføring av zoledronsyre.

Akuttfasereaksjoner

Den samlede prosentandelen av pasienter som rapporterte akuttfasereaksjoner eller symptomer etter dosering (inkludert alvorlige tilfeller) etter administrering av zoledronsyre er som følger (frekvenser utledet fra studien på behandling av postmenopausal osteoporose): feber (18,1 %), myalgi (9,4 %), influensalignende symptomer (7,8 %), artralgi (6,8 %) og hodepine (6,5 %). De fleste oppsto innen de 3 første dagene etter administrering av zoledronsyre, og flertallet var milde til moderate og opphørte i løpet av 3 dager etter at bivirkningen oppsto. Forekomsten av disse symptomene ble redusert ved påfølgende årlige doser med zoledronsyre. I en mindre studie var prosentandelen pasienter som

opplevde bivirkninger lavere (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % etter henholdsvis første, andre og tredje infusjon) når det ble brukt forebyggende behandling mot bivirkninger (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

Klinisk erfaring med akutt overdosering er begrenset. Pasienter som har fått høyere doser enn det som anbefales bør overvåkes nøye. Hvis klinisk signifikant hypokalsemi oppstår etter overdosering, kan dette reverseres ved tilførsel av oralt kalsium og/eller intravenøs infusjon av kalsiumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med effekt på benstruktur og mineralisering, bisfosfonater, ATC-kode: M05B A08.

Virkningsmekanisme

Zoledronsyre tilhører klassen nitrogenholdige bisfosfonater og virker hovedsakelig på ben. Zoledronsyre hemmer osteoklastmediert benresorpsjon.

Farmakodynamiske effekter

Bisfosfonatenes selektive virkning på ben er basert på den høye affiniteten til mineralisert ben.

Det viktigste molekylære målet for zoledronsyre i osteoklastene er enzymet farnesylpyrofosfatsyntase. Den langvarige effekten av zoledronsyre skyldes den høye bindingsaffiniteten til det aktive setet til farnesylpyrofosfat-syntase (FPP-syntase) og dens sterke bindingsaffinitet til benmineral.

Behandling med zoledronsyre reduserte hurtig hastigheten av benomsetning fra forhøyet postmenopausal nivå, med nadir for resorpsjonsmarkører observert på dag 7 og for vekstmarkører i uke 12. Deretter stabiliserte benmarkørene seg innen det premenopausale området. Det var ingen progressiv reduksjon i markører for benomsetning ved gjentatt årlig dosering.

Klinisk effekt ved behandling av postmenopausal osteoporose (PFT)

Effekt og sikkerhet av zoledronsyre 5 mg, gitt én gang årlig i 3 påfølgende år, ble vist hos postmenopausal kvinner (7736 kvinner i alderen 65-89 år) med enten: benmineralitet (BMD) i lårhals med en T-score $\leq -1,5$ samt minimum 2 milde eller 1 moderat eksisterende vertebral fraktur; eller BMD i lårhals med T-score $\leq -2,5$, med eller uten tegn på eksisterende vertebral(e) fraktur(er). 85 % av pasientene hadde ikke fått behandling med bisfosfonat tidligere. Kvinner som ble undersøkt for forekomst av vertebrale frakturer fikk ikke annen osteoporosebehandling. Dette var tillatt for kvinner som ble undersøkt for hoftefrakturer og alle kliniske frakturer. Annen osteoporosebehandling inkluderte: kalsitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonerstatningsterapi, tibolon. Bruk av andre bisfosfonater var ikke tillatt. Alle kvinnene fikk 1000 til 1500 mg elementært kalsium og et tilskudd på 400 til 1200 IE vitamin D daglig.

Effekt på morfometriske vertebrale frakturer

Zoledronsyre reduserte signifikant forekomsten av 1 eller flere vertebrale frakturer over tre år. Dette ble observert så tidlig som etter ett år (se tabell 2).

Tabell 2 Sammenndrag av effekt på vertebrale frakturer etter 12, 24 og 36 måneder

	Zoledronsyre (%)	Placebo (%)	Absolutt reduksjon i forekomst av frakturer	Relativ reduksjon i forekomst av frakturer
Minimum 1 ny vertebral fraktur (0-1 år)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Minimum 1 ny vertebral fraktur (0-2 år)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Minimum 1 ny vertebral fraktur (0-3 år)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p < 0,0001				

Pasienter i alderen 75 år og eldre som fikk zoledronsyre hadde en risikoreduksjon på 60 % for vertebrale frakturer sammenlignet med pasienter som fikk placebo (p < 0,0001).

Effekt på hoftefrakturer

Zoledronsyre viste en vedvarende effekt over 3 år som medførte reduksjon i risiko for hoftefrakturer på 41 % (95 % KI, 17 % til 58 %). Forekomsten av hoftefrakturer var 1,44 % hos pasienter som fikk zoledronsyre, sammenlignet med 2,49 % hos pasienter som fikk placebo. Risikoreduksjonen var 51 % hos pasienter som ikke hadde fått behandling med bisfosfonat tidligere og 42 % hos pasienter som fikk tillatelse til å bruke annen osteoporosebehandling samtidig.

Effekt på alle kliniske frakturer

Alle kliniske frakturer ble verifisert på grunnlag av radiografiske og/eller kliniske tegn. Et sammendrag av resultatene er vist i tabell 3.

Tabell 3 Sammenligning av behandlinger med hensyn til forekomst av viktige kliniske frakturvariabler over 3 år

Utfall	Zoledronsyre (N = 3875) frekvens (%)	Placebo (N = 3861) frekvens (%)	Absolutt reduksjon i frakturfrekvens % (KI)	Relativ risikoreduksjon i forekomst av frakturer % (KI)
Alle kliniske frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Kliniske vertebrale frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Ikke-vertebrale frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*p-verdi < 0,001, **p-verdi < 0,0001 Ekskl. fingre, tær og ansiktsfrakturer Inkl. kliniske vertebrale frakturer i thorax- og lumbalregionen				

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

Zoledronsyre økte BMD signifikant i lumbalregionen, hofte og distale radius ved alle tidspunkter (6, 12, 24 og 36 måneder) sammenlignet med behandling med placebo. Behandling med zoledronsyre medførte en økning i BMD på 6,7 % i lumbalregionen, 6,0 % i hele hoften, 5,1 % i lårhals og 3,2 % i distale radius over 3 år sammenlignet med placebo.

Benhistologi

Benbiopsier ble hentet fra hoftekammen 1 år etter den tredje årlige dosen hos 152 postmenopausale pasienter med osteoporose som ble behandlet med zoledronsyre (N = 82) eller placebo (N = 70). Histomorfometriske analyser viste en reduksjon i benomsetningen på 63 %. Osteomalasi, benmargsfibrose eller ikke-spongiøst benvev ble ikke funnet hos pasienter som fikk zoledronsyre. Merking med tetrasyklin var påviselig hos alle bortsett fra én av 82 biopsier fra pasienter som hadde

fått zoledronsyre. Mikrocomputertomografi-analyser (μ CT-analyser) viste en økning i trabekulært benvolum og konservering av trabekulær benarkitektur hos pasienter som fikk zoledronsyre sammenlignet med placebo.

Markører for omsetning av ben

Benspesifikk alkalisk fosfatase (BSAP), serum N-terminalt propeptid av type I-kollagen (P1NP) og serum beta-C-telopeptider (b-CTx) ble undersøkt regelmessig i undergrupper med 517 til 1246 pasienter i løpet av studien. Behandling med én årlig dose på 5 mg zoledronsyre reduserte BSAP signifikant med 30 % ved 12 måneder sammenlignet med baseline. Nivået ble opprettholdt på 28 % under baseline ved 36 måneder. P1NP var signifikant redusert med 61 % under baseline ved 12 måneder, og var opprettholdt på 52 % under baseline ved 36 måneder. B-CTx var signifikant redusert med 61 % under baseline ved 12 måneder, og ble opprettholdt på 55 % under baseline ved 36 måneder.

Markører for benomsetningen var innenfor det premenopausale området på slutten av hvert år gjennom hele perioden. Gjentatt dosering medførte ikke noen ytterligere reduksjon i markører for benomsetning.

Effekt på høyde

I den tre-årige osteoporosestudien ble stående høyde målt årlig ved bruk av et stadiometer. zoledronsyre - gruppen viste ca. 2,5 mm mindre høydereduksjon sammenlignet med placebo (95 % KI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Dager med uførhet

Zoledronsyre reduserte signifikant gjennomsnittlig antall dager med begrenset aktivitet og dager i sengen på grunn av ryggsmarter med henholdsvis 17,9 dager og 11,3 dager sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig antall dager med begrenset aktivitet og dager i sengen på grunn av frakturer ble signifikant redusert med henholdsvis 2,9 dager og 0,5 dager sammenlignet med placebo (alle $p < 0,01$).

Klinisk effekt ved behandling av osteoporose hos pasienter med økt risiko for frakturer etter en nylig hoftefraktur (RFT)

Forekomst av kliniske frakturer, inkludert vertebrale, ikke-vertebrale og hoftefrakturer ble undersøkt hos 2127 menn og kvinner i alderen 50-95 år (gjennomsnittsalder 74,5 år) som nylig (i løpet av de siste 90 dager) hadde hatt en lavtraume hoftefraktur. Pasientene ble observert over en behandlingsperiode (zoledronsyre) på gjennomsnittlig 2 år. Ca. 42 % av pasientene hadde en BMD i lårhals med T-score under -2,5 og ca. 45 % av pasientene hadde en BMD i lårhals med T-score over -2,5. zoledronsyre ble gitt én gang årlig, frem til at minimum 211 pasienter i studiepopulasjonen hadde fått påvist kliniske frakturer. Vitamin D-nivå ble ikke rutinemessig undersøkt, men flesteparten av pasientene fikk en startdose vitamin D (50 000-125 000 IE oralt eller intramuskulært) 2 uker før infusjonen. Samtlige deltagere fikk et daglig tilskudd av 1000 til 1500 mg elementært kalsium i tillegg til 800 til 1200 IE vitamin D. Nittifem prosent av pasientene fikk infusjonen to eller flere uker etter hofteoperasjonen, og median tidspunkt var omtrent seks uker etter hofteoperasjonen. Primær effektvariabel var forekomst av kliniske frakturer i løpet av studien.

Effekt på alle kliniske frakturer

Forekomst av viktige kliniske frakturvariabler er vist i tabell 4

Tabell 4 Forekomst av viktige kliniske frakturvariabler ved ulik behandling

Utfall	Zoledronsyre (N = 1065) frekvens (%)	Placebo (N = 1062) frekvens (%)	Absolutt reduksjon i frakturefrekvens % (KI)	Relativ risikoreduksjon i forekomst av frakturer % (KI)
Alle klinisk frakturer (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Kliniske vertebrale frakturer (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Ikke-vertebrale frakturer (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*

*p-verdi < 0,05, **p-verdi < 0,01

Ekskl. fingre, tær og ansiktsfrakturer

Inkl. kliniske vertebrale frakturer i thorax- og lumbalregionen

Studien var ikke designet for å undersøke signifikante forskjeller når det gjaldt hoftefrakturer, men den observerte trenden var en reduksjon i antall nye hoftefrakturer.

Dødelighet (uansett årsak) var på 10 % (101 pasienter) i zoledronsyre -gruppen sammenlignet med 13 % (141 pasienter) i placebo-gruppen. Dette tilsvarer 28 % risikoreduksjon i dødelighet (uansett årsak) ($p = 0,01$).

Forekomsten av forsinket tilheling av hoftefraktur var sammenlignbar mellom zoledronsyre (34 [3,2 %]) og placebo (29 [2,7 %]).

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

Zoledronsyre -behandlingen i HORIZON-RFT-studien økte signifikant BMD i hele hoften og lårhalsen ved alle tidspunkter sammenlignet med placebo. Behandling med zoledronsyre medførte en økning i BMD på 5,4 % i hele hoften og 4,3 % i lårhals over 24 måneder sammenlignet med placebo.

Klinisk effekt hos menn

I HORIZON-RFT-studien ble 508 menn randomisert til studien og 185 pasienter fikk undersøkt sin BMD etter 24 måneder. For pasientene i zoledronsyre -gruppen ble det etter 24 måneder observert en signifikant økning i BMD på 3,6 % i hele hoften, tilsvarende de effekter som ble sett hos postmenopausale kvinner i HORIZON-PFT-studien. Studien hadde ikke nok statistisk styrke til å vise en reduksjon i antall kliniske frakturer hos menn; forekomsten av kliniske frakturer hos menn behandlet med zoledronsyre var 7,5 % sammenlignet med 8,7 % for placebo.

I en annen studie hos menn (studie CZOL446M2308) var en årlig infusjon med zoledronsyre ikke dårligere enn ukentlig alendronat med tanke på prosentvis endring av BMD i lumbalregionen etter 24 måneder i forhold til baseline.

Klinisk effekt ved osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling

Effekt og sikkerhet av zoledronsyre ved behandling og forebygging av osteoporose relatert til langtids systemisk glukokortikoidbehandling ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, stratifisert, aktiv-kontrollert multisenter-studie med 833 menn og kvinner i alderen 18-85 år (gjennomsnittsalder for menn var 56,4 år; for kvinner 53,5 år) som ble behandlet med oral prednison (eller tilsvarende) i doser på > 7,5 mg/dag. Pasientene ble stratifisert med hensyn på varighet av bruk av glukokortikoider før randomisering (≤ 3 måneder versus >3 måneder). Studien pågikk i ett år. Pasientene ble randomisert til enten én enkelt infusjon zoledronsyre 5 mg eller oral risedronat 5 mg daglig i ett år. Samtlige deltakere fikk et daglig tilskudd av 1000 mg elementært kalsium i tillegg til 400 til 1000 IE vitamin D. Man konkluderte med effekt dersom man kunne vise at zoledronsyre -behandlingen ikke ga mindre prosentvis endring av BMD i lumbalregionen enn risedronat, etter 12 måneder i forhold til baseline, i de to populasjonene som undersøkte henholdsvis behandling og forebygging. De fleste pasientene fortsatte behandlingen med glukokortikoider det året studien pågikk.

Effekt på benmineraltetthet (BMD)

Økningen i BMD i lumbalregionen og lårhalsen etter 12 måneder var signifikant større i zoledronsyre -gruppen sammenlignet med risedronatgruppen (alle $p < 0,03$). I pasientpopulasjonen som fikk glukokortikoider i mer enn 3 måneder før randomisering, økte zoledronsyre BMD i lumbalregionen med 4,06 % versus 2,71 % for risedronat (gjennomsnittlig forskjell: 1,36 %; $p < 0,001$). I pasientpopulasjonen som fikk glukokortikoider i 3 måneder eller mindre før randomisering, økte zoledronsyre BMD i lumbalregionen med 2,60 % versus 0,64 % for risedronat (gjennomsnittlig forskjell: 1,96 %; $p < 0,001$). Studien hadde ikke nok statistisk styrke til å vise en reduksjon i antall kliniske frakturer sammenlignet med risedronat. Forekomsten av frakturer for zoledronsyre -behandlede pasienter var 8 versus 7 for pasienter behandlet med risedronat ($p = 0,8055$).

Klinisk effekt ved behandling av Pagets bensykdrom

Zoledronsyre ble undersøkt hos mannlige og kvinnelige pasienter over 30 år med primært mild til moderat Pagets bensykdrom bekreftet med røntgen (median nivå av serum alkalisk fosfatase var ved studiestart 2,6–3,0 ganger øvre grenseverdi for normalt aldersspesifikt referanseområde).

Effekten av én infusjon med 5 mg zoledronsyre sammenlignet med daglig behandling med 30 mg risedronat i 2 måneder, ble vist i 2 komparative studier med 6 måneders varighet. Etter 6 måneder viste zoledronsyre en terapeutisk respons på 96 % (169/176) og en normalisering av serum alkalisk fosfatase (SAP) på 89 % (156/176), sammenlignet med 74 % (127/171) og 58 % (99/171) for risedronat ($p < 0,001$ for alle).

I de samlede resultatene ble det observert at zoledronsyre og risedronat ga lik reduksjon av smerteintensitet og grad av smertepåvirkning i løpet av 6 måneder, sammenlignet med baseline.

Pasienter som ble klassifisert som respondere på slutten av den 6 måneder lange hovedstudien var egnet til å delta i en utvidet oppfølgingsperiode. I alt 153 pasienter som ble behandlet med zoledronsyre og 115 pasienter som ble behandlet med risedronat, ble inkludert i den forlengede observasjonsstudien. Etter en gjennomsnittlig oppfølgingsperiode på 3,8 år etter dosering var andelen pasienter som avsluttet den utvidede observasjonsperioden fordi de trengte rebehandling (klinisk avgjørelse) høyere for risedronat (48 pasienter, eller 41,7 %) sammenlignet med zoledronsyre (11 pasienter, eller 7,2 %). Gjennomsnittlig tid før avsluttet utvidet observasjonsperiode pga. behov for rebehandling av Pagets etter den initiale dosen var lengre for zoledronsyre (7,7 år) enn for risedronat (5,1 år).

Seks pasienter som oppnådde terapeutisk respons etter 6 måneders behandling med zoledronsyre fikk senere tilbakefall av sykdommen i løpet av den utvidede oppfølgingsperioden. Disse pasientene ble rebehandlet med zoledronsyre etter en gjennomsnittlig periode på 6,5 år fra initial behandling til rebehandling. Fem av de 6 pasientene hadde SAP innenfor normalområdet ved måned 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Benhistologi ble evaluert hos 7 pasienter med Pagets bensykdrom 6 måneder etter behandling med 5 mg zoledronsyre. Resultat fra benbiopsier viste normalt benvev uten tegn til nedsatt remodellering av ben eller mineraliseringsdefekter. Disse resultatene var i samsvar med målinger av biokjemiske markører, som viser en normal benomsetning.

Pediatrisk populasjon

En randomisert, dobbelt-blindet, placebokontrollert studie ble utført med pediatriske pasienter i alderen 5 til 17 år, som fikk behandling med glukokortikoider og som hadde redusert benmineraltetthet (lumbalregionen BMD Z-score på -0,5 eller mindre) og lavenergi/skjørhetsfraktur. Den randomiserte pasientpopulasjonen i denne studien (ITT-populasjon) inkluderte pasienter med flere undergrupper av revmatiske sykdommer, inflammatorisk tarmsykdom eller Duchenne muskeldystrofi. Det var planlagt å inkludere 92 pasienter, men kun 34 pasienter ble inkludert og randomisert til å enten få en intravenøs infusjon av 0,05 mg/kg (maksimalt 5 mg) zoledronsyre to ganger årlig eller placebo i ett år. Alle pasienter måtte få bakgrunnsbehandling med vitamin D og kalsium.

Infusjon med zoledronsyre resulterte i en økning i minste kvadraters (LS) gjennomsnittsdifferanse for lumbalregionen BMD Z-score på 0,41 ved måned 12 i forhold til baseline, sammenlignet med placebo (95 % KI: 0,02, 0,81; for henholdsvis 18 og 16 pasienter). Ingen klar effekt på lumbalregionen BMD Z-score ble observert etter 6 måneder med behandling. En statistisk signifikant ($p < 0,05$) reduksjon i tre markører for benomsetning (P1NP, BSAP, NTX) ble observert i zoledronsyregruppen sammenlignet med placebogruppen ved måned 12. Ingen statistisk signifikante forskjeller i totalt mineralinnhold i ben i kroppen ble observert hos pasienter behandlet med zoledronsyre versus placebo ved 6 eller 12 måneder. Det foreligger ingen tydelige bevis som fastslår en sammenheng mellom endringer i BMD og forebygging av fraktur hos barn med benvev i vekst.

Ingen nye vertebrale frakturer ble observert i gruppen som fikk zoledronsyre sammenlignet med to nye

frakturer i placebo-gruppen.

De vanligste rapporterte bivirkningene etter infusjon av zoledronsyre var artralgi (28 %), feber (22 %), oppkast (22 %), hodepine (22 %), kvalme (17 %), myalgi (17 %), smerter (17 %), diaré (11 %), og hypokalsemi (11 %).

Flere pasienter rapporterte alvorlige bivirkninger i zoledronsyregruppen enn i placebogruppen (5 [27,8 %] pasienter versus 1 [6,3 %] pasienter).

I den 12-måneders åpne forlengelsen av den ovennevnte hovedstudien ble det ikke observert noen nye kliniske frakturer. Imidlertid fikk 2 pasienter, én i hver av behandlingsgruppene i hovedstudien (zoledronsyregruppen: 1/9, 11,1 % og placebogruppen: 1/14, 7,1 %) nye morfometriske vertebrale frakturer. Det var ingen nye sikkerhetsfunn.

Basert på disse studiene kan ikke langtidssikkerhetsdata etableres for denne populasjonen.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med zoledronsyre i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved Pagets bensykdom, osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer, osteoporose hos menn med økt risiko for frakturer og forebygging av kliniske frakturer etter en hoftefraktur hos menn og kvinner (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Doser på 2, 4, 8 og 16 mg zoledronsyre gitt som enkle og multiple 5- og 15-minutters infusjoner til 64 pasienter, ga følgende farmakokinetiske data, som viste seg å være doseuavhengige.

Etter å ha igangsatt infusjonen med zoledronsyre, økte plasmakonsentrasjonene av virkestoffet 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 med svært lav konsentrasjon som ikke oversteg 0,1 % av maksimal plasmakonsentrasjon.

Eliminasjon

Intravenøst administrert zoledronsyre elimineres via en tre-fasisk prosess: Rask bi-fasisk eliminasjon fra systemisk sirkulasjon, med halveringstider på $t_{1/2} \square 0,24$ og $t_{1/2} \square 1,87$ timer, etterfulgt av en lang eliminasjonsfase med en terminal halveringstid på $t_{1/2} \square 146$ timer. Det var ingen akkumulering av virkestoffet i plasma etter multiple doser gitt hver 28. dag. De tidlige fordelingsfasene (α og β , med $t_{1/2}$ -verdiene over) indikerer antakelig hurtig opptak i ben og ekskresjon via nyrene.

Zoledronsyre metaboliseres ikke og utskilles uendret via nyrene. I løpet av de første 24 timene blir 39 ± 16 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen, mens resten er hovedsakelig bundet til benvev. Dette opptaket i ben er felles for alle bisfosfonater og er antageligvis et resultat av den strukturelle likheten til pyrofosfat. Som med andre bisfosfonater er retensjonstiden for zoledronsyre i ben veldig lang. Dette frigris svært langsomt fra benvevet tilbake til den systemiske sirkulasjonen og elimineres via nyrene. Den totale clearance fra kroppen er $5,04 \pm 2,5$ l/time, uavhengig av dose og upåvirket av kjønn, alder, rase eller kroppsvekt. Inter- og intraindividuell variasjon i plasma clearance av zoledronsyre var henholdsvis 36 og 34 %. En økning i infusjonstiden fra 5 til 15 minutter forårsaket en 30 % nedgang i konsentrasjonen av zoledronsyre på slutten av infusjonen, men hadde ikke effekt på arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ingen interaksjonsstudier med andre legemidler har blitt utført med zoledronsyre. Zoledronsyre metaboliseres ikke hos mennesker og har vist seg å ha liten eller ingen kapasitet som direkte og/eller irreversibel metabolismeavhengig hemmer av P450-enzymet. Det er derfor lite sannsynlig at zoledronsyre reduserer metabolsk clearance av substanser som metaboliseres via

P450-enzymet. Plasmaproteinbindingen for zoledronsyre er ikke høy (ca. 43-55 %) og er uavhengig av konsentrasjonen av zoledronsyre. Interaksjoner som skyldes fortregning av legemidler med høy grad av proteinbinding, er derfor ikke sannsynlig.

Spesielle populasjoner (se pkt. 4.2)

Nedsatt nyrefunksjon

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 pasientene som ble undersøkt. Det ble observert små økninger i AUC(0-24t) på ca. 30-40 % hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, og mangel på akkumulering av legemidler gitt som multiple doser, uavhengig av nyrefunksjon. Disse observasjonene indikerer at det ikke er nødvendig med dosejustering av zoledronsyre ved mild ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) og moderat nedsatt nyrefunksjon ned til kreatininclearance på 35 ml/min. Bruk av zoledronsyre hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 35 ml/min) er kontraindisert på grunn av økt risiko for nyresvikt i denne pasientgruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Den høyeste ikke-letale intravenøse enkeltdose var 10 mg/kg kroppsvekt hos mus og 0,6 mg/kg kroppsvekt hos rotter. Ved enkeltdose infusjonsstudier med hund ble 1,0 mg/kg (6 ganger anbefalt terapeutisk eksponering hos mennesker basert på AUC), administrert i løpet av 15 minutter, godt tolerert og uten renal påvirkning.

Subkronisk og kronisk toksisitet

I intravenøse infusjonsstudier ble renal tolerabilitet av zoledronsyre hos rotte fastsatt ved administrering av 0,6 mg/kg gitt som 15-minutters infusjoner over et 3-dagers intervall, totalt 6 ganger (for en kumulativ dose som tilsvarer AUC-nivå omtrent 6 ganger human terapeutisk eksponering). Hos hunder ble fem 15-minutters infusjoner på 0,25 mg/kg administrert i 2-3 ukers intervaller (en kumulativ dose som tilsvarer 7 ganger human terapeutisk eksponering), godt tolerert. I intravenøse bolusstudier falt tolererbar dose i takt med økende studievarighet: Hos rotter og hunder ble daglige doser på henholdsvis 0,2 og 0,02 mg/kg godt tolerert i 4 uker. Ved 52 ukers administrering ble kun daglige doser på 0,01 mg/kg og 0,005 mg/kg godt tolerert hos henholdsvis rotter og hunder.

Gjentatt langtidsbehandling som gav kumulativ eksponering høyere enn maksimalt tilsiktet human eksponering, ga toksiske effekter i andre organer, inkludert gastrointestinaltraktus og lever, og på administrasjonsstedet. Klinisk betydning av disse funnene er ukjent. De vanligste funnene i studier med gjentatt dosering var økt primær spongiosa i metafysene i de lange beina hos voksende dyr. Dette ble observert ved nesten alle doser, et funn som gjenspeiler virkestoffets farmakologiske antiresorptive aktivitet.

Reproduksjonstoksitet

Teratologistudier ble gjort hos to arter, i begge tilfeller som subkutan administrasjon. Teratogenitet ble observert hos rotter ved doser $\geq 0,2$ mg/kg, i form av ytre og viscerale misdannelser, samt misdannelser i skjelettet. Dystoki ble observert ved den laveste dosen (0,01 mg/kg kroppsvekt) som

ble undersøkt hos rotter. Det ble ikke observert teratogenisitet eller embryoføtale effekter hos kaniner, til tross for at maternal toksisitet var betydelig ved 0,1 mg/kg på grunn av reduserte nivåer av serumkalsium.

Mutagenitet og karsinogenitet

Zoledronsyre var ikke mutagent i de utførte mutagenitetstestene. Karsinogenitetstester ga ingen holdepunkter for karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E421)

Natriumsitrat (E331)

Vann til injeksjonsvæske

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke komme i kontakt med oppløsninger som inneholder kalsium. Zoledronsyre SUN PHARMA Produktnavn må ikke blandes eller gis intravenøst med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass: 30 måneder

Etter åpning: Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 2°C - 8°C eller under 25°C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2°C - 8°C. Den nedkjølte oppløsningen bør deretter ekvilibres til romtemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml oppløsning er pakket i klare hetteglass av type II soda-kalk-silikaglass, dekket med type I klorbutylgummipropper og forseglet med flip-off-forseglinger av aluminium.

Zoledronsyre SUN PHARMA 5mg/100ml infusjonsoppløsning leveres i 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Kun klar oppøsning fri for partikler og misfarging skal brukes.

Hvis den er nedkjølt, la den nedkjølte oppløsningen nå romtemperatur før administrering. Aseptiske teknikker må følges under tilberedningen av infusjonen.

Eventuelle ubrukte legemidler eller avfallsmateriale skal destrueres i henhold til lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15250

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01. juli 2024

10. OPPDATERINGSDATO

01.07.2024