

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zoledronic Acid Oresund Pharma 5 mg/100 ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En infusionspåse med lösning innehåller zoledronsyramonohydrat motsvarande 5 mg zoledronsyra.

Detta läkemedel innehåller 2,2–3,1 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av osteoporos

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer, inklusive de som nyligen fått en höftfraktur efter lågenergitrauma.

Behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

- hos post-menopausala kvinnor
- hos vuxna män

med ökad risk för frakturer

Behandling av Pagets sjukdom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Patienterna måste vara väl hydrerade före administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma. Detta är särskilt viktigt för äldre (≥ 65 år) och för patienter som får behandling med diuretika.

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med Zoledronic Acid Oresund Pharma - administreringen.

Osteoporos

För behandling av post-menopausal osteoporos, osteoporos hos män och behandling av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider är den rekommenderade dosen en dos av 5 mg Zoledronic Acid Oresund Pharma som intravenös infusion administrerad en gång per år.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning av

Zoledronic Acid Oresund Pharma för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

För patienter som nyligen har fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, rekommenderas att infusionen med Zoledronic Acid Oresund Pharma ges minst två veckor efter att höftfrakturen åtgärdats (se avsnitt 5.1). Hos patienter som nyligen har fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, rekommenderas att en laddningsdos mellan 50 000 till 125 000 IE av vitamin D ges oralt eller via intramuskulär administrering före den första Zoledronic Acid Oresund Pharma-infusionen

Pagets sjukdom

För behandling av Pagets sjukdom: Zoledronic Acid Oresund Pharma ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av Pagets sjukdom. Rekommenderad dos är en engångsdos 5 mg Zoledronic Acid Oresund Pharma som intravenös infusion. Till patienter med Pagets sjukdom, rekommenderas starkt att ett tillägg ges av kalcium motsvarande åtminstone 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter Zoledronic Acid Oresund Pharma - administreringen (se avsnitt 4.4).

Upprepad behandling av Pagets sjukdom: Efter initial behandling av Pagets sjukdom med zoledronsyra observerades en långvarig remissionsperiod hos de patienter som svarade på behandlingen. Upprepad behandling av patienter som fått återfall består av ytterligare en intravenös infusion av Zoledronic Acid Oresund Pharma 5 mg efter en period av ett år eller mer från den första behandlingen. Det finns begränsad data från upprepad behandling av Pagets sjukdom (se avsnitt 5.1).

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Zoledronic Acid Oresund Pharma är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance <35 ml/min (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med kreatininclearance ≥ 35 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig eftersom biotillgänglighet, distribution och eliminering är lika hos äldre och yngre personer.

Pediatrisk population

Zoledronic Acid Oresund Pharma ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 år. Det finns inga data tillgängliga för barn under 5 år. Tillgänglig information för barn i åldern 5 till 17 år finns i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Zoledronic Acid Oresund Pharma (5 mg i 100 ml färdig infusionslösning) administreras intravenöst via en infusionsslang med luftkammare och med konstant infusionshastighet. Infusionstiden får inte understiga 15 minuter. För information om infusion av Zoledronic Acid Oresund Pharma, se avsnitt 6.6.

Bipacksedeln och påminnelsekortet ska lämnas till patienter som behandlas med zoledronsyra.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot någon annan bisfosfonat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

- Patienter med hypokalcemi (se avsnitt 4.4).
- Gravyt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance <35 ml/min (se avsnitt 4.4).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Njurfunktion

Användning av Zoledronic Acid Oresund Pharma till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <35 ml/min) är kontraindicerat på grund av ökad risk för njursvikt i denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion har observerats efter administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma (se avsnitt 4.8), framförallt hos patienter med tidigare känd njurfunktionsnedsättning eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling (se avsnitt 4.5) eller dehydrering som inträffat efter administrering av zoledronsyra. Nedsatt njurfunktion har observerats hos patienter efter en engångsadministrering. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys eller med fatal utgång har inträffat hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion eller med någon av de riskfaktorer som beskrivs ovan.

Följande försiktighetsåtgärder ska beaktas i syfte att minska risken för renala biverkningar:

- Kreatininclearance bör beräknas baserat på faktisk kroppsvikt med användning av Cockcroft Gaultformeln före varje dos av Zoledronic Acid Oresund Pharma.
- Övergående förhöjning av serumkreatinin kan vara högre hos patienter med en underliggande nedsatt njurfunktion.
- Regelbunden kontroll av serumkreatinin ska övervägas hos riskpatienter.
- Zoledronic Acid Oresund Pharma ska användas med försiktighet vid samtidig administrering av andra läkemedel som kan påverka njurfunktionen (se avsnitt 4.5).
- Patienter, framförallt äldre patienter och de som behandlas med diuretika, måste vara väl hydrerade före administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma.
- En engångsdos Zoledronic Acid Oresund Pharma ska inte överstiga 5 mg och infusionstiden ska vara minst 15 minuter (se avsnitt 4.2).

Hypokalcemi

Hypokalcemi måste behandlas genom intag av tillräckliga doser kalcium och vitamin D innan behandling med Zoledronic Acid Oresund Pharma påbörjas (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen måste även behandlas effektivt (t.ex. minskad mängd paratyroideahormon, bristfällig absorption av kalcium från tarmen). Läkare bör överväga klinisk kontroll av dessa patienter.

Pagets sjukdom karakteriseras av ökad benomsättning. På grund av att zoledronsyra har snabbt insättande effekt på benomsättningen, kan övergående hypokalcemi, ibland symtomatisk, utvecklas. Denna är ofta svårast under de första 10 dagarna efter infusionen av Zoledronic Acid Oresund Pharma (se avsnitt 4.8).

Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma. Till patienter med Pagets sjukdom rekommenderas dessutom starkt att tillägg ges av kalcium motsvarande minst 500 mg elementärt kalcium 2 gånger dagligen i åtminstone 10 dagar efter administrering av Zoledronic Acid Oresund Pharma (se avsnitt 4.2). Patienterna ska informeras om symtomen på hypokalcemi och kontrolleras på lämpligt sätt under tiden denna risk kvarstår. Kontroll av serumkalcium före infusion av Zoledronic Acid Oresund Pharma rekommenderas för patienter med Pagets sjukdom.

Svår skelett-, led- och/eller muskelsmärta, vilken i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning, har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlas med bisfosfonater, inklusive Zoledronic Acid

Oresund Pharma (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken (ONJ)

Efter marknadsgodkännandet har ONJ rapporterats hos patienter som får Zoledronic Acid Oresund Pharma mot benskörhet (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen. En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Zoledronic Acid Oresund Pharma hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande bör beaktas vid bedömningen av en patients risk att utveckla osteonekros i käken:

- Potensen av det läkemedel som hämmar benresorption (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk för parenteral administration) och den kumulativa dosen.
- Cancer, komorbida tillstånd (t ex anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning.
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling mot huvud och hals.
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandproteser, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp, t ex. tandextraktioner.

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller, och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som dental rörlighet, smärta eller svullnad, sår som inte läker eller vätskar under behandling med zoledronsyra. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras med försiktighet och bör undvikas i nära anslutning till zoledronsyrabehandling.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör inrättas i nära samarbete mellan behandlande läkare och en tandläkare eller tandkirurg med expertis inom ONJ. Tillfälligt avbrytande av zoledronsyrabehandling bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma.

Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokanträra och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskäftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta/risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symtom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Akutfasreaktioner

Akutfasreaktioner eller symptom som uppträtt efter dosering såsom feber, myalgi, influensaliknande symptom, artralgi och huvudvärk har observerats, varav majoriteten inträffade inom 3 dagar efter zoledronsyra-administreringen.

Akutfasreaktioner kan ibland vara allvarliga eller få förlängd duration. Incidensen av symptom som uppträder efter dosering kan reduceras genom intag av paracetamol eller ibuprofen kort efter administrering av zoledronsyra. Det rekommenderas också att skjuta upp behandlingen om patienten är kliniskt instabil på grund av ett akut medicinskt tillstånd och en akutfasreaktion då kan bli problematisk (se avsnitt 4.8).

Allmänt

Patienter som behandlas med Zoledronic Acid Oresund Pharma skall inte samtidigt behandlas med andra läkemedel som innehåller zoledronsyra eller andra bisfosfonater, då den kombinerade effekten av dessa medel är okända.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är nästintill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts. Zoledronsyra metaboliseras inte systemiskt och påverkar inte humana cytokrom P450-enzymen *in vitro* (se avsnitt 5.2). Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bortträngningsinteraktioner med läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolika.

Zoledronsyra elimineras genom renal utsöndring. Försiktighet ska iakttas då Zoledronic Acid Oresund Pharma administreras tillsammans med läkemedel som har en betydande inverkan på njurfunktionen (t.ex. aminoglykosider eller diuretika, vilka kan ge dehydrering) (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan systemisk exponering öka av samtidigt administrerade läkemedel, vilka primärt utsöndras via njuren.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Zoledronic Acid Oresund Pharma rekommenderas inte för kvinnor i fertil ålder.

Graviditet

Zoledronic Acid Oresund Pharma är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med zoledronsyra saknas. Djurstudier med zoledronsyra har visat på reproduktionstoxikologiska effekter, inklusive missbildningar (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Amning

Zoledronic Acid Oresund Pharma är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är inte känt om zoledronsyra passerar över i bröstmjölken.

Fertilitet

Zoledronsyra studerades i råttor för utvärdering av potentiella effekter på fertiliteten hos moderdjur och F1-generationen. Resultatet blev överdrivna farmakologiska effekter, vilka ansågs relaterade till substansens hämning av skeletal kalciummobilisering, vilket resulterade i periparturient hypokalcemi, en klasseffekt av bisfosfonater, dystoki och att studien avbröts i förtid. Dessa resultat omintetgjorde bestämning av den definitiva effekten av zoledronsyra på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar, såsom yrsel, kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Den totala andelen patienter som upplevde biverkningar var 44,7 %, 16,7 % och 10,2 % efter den första, andra respektive tredje infusionen. Incidensen av individuella biverkningar efter den första infusionen var: pyrexia (17,1 %), myalgi (7,8 %), influensaliknande symtom (6,7 %), artralgi (4,8 %) och huvudvärk (5,1 %), se ”akutfasreaktioner” nedan.

Biverkningstabell

Biverkningarna i tabell 1 anges utifrån organsystemklass och frekvensområde enligt MeDRA. Frekvensområden definieras enligt följande vedertagna definition: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Influensa, nasofaryngit
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Anemi
Immunsystemet	Ingen känd frekvens**	Överkänslighetsreaktioner inklusive sällsynta fall av bronkspasm, urtikaria och angioödem samt mycket sällsynta fall av anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Hypokalcemi* Minskad aptit Hypofosfatemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk, yrsel Letargi, parestesi, dåsigheit, darrningar, synkopé, dysgeusi
Ögon	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens**	Okulär hyperemi Konjunktivit, ögonsmärta Uveit, episklerit, irit Sklerit och paraoftalmi
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Svindel
Hjärtat	Vanliga Mindre vanliga	Förmaksflimmer Hjärtklappning
Blodkärll	Mindre vanliga Ingen känd frekvens**	Hypertoni, rodnad Hypotension (vissa patienter hade underliggande riskfaktorer)
Andningsvägar, bröstkorg, och mediastinum	Mindre vanliga	Hosta, dyspné
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga	Illamående, kräkningar, diarré Dyspepsi, magsmärta i övre delen av buken, magsmärta, gastroesofagal refluxsjukdom, förstoppning, muntorrhet, esofagit, tandvärk, gastrit [#]
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag, hyperhidros, klåda, erytem

***Muskuloskeletala systemet och
bindväv***

Vanliga

Skelettsmärta, artralgi, myalgi, ryggsmärta,
smärta i extremiteter

	<i>Mindre vanliga</i>	Nacksmärta, muskelstelhet, svullna leder, muskelspasmer, axelsmärta, muskuloskeletal bröstorgssmärta, muskel- och skelettsmärta, stelhet i leder, artrit, muskelsvaghet
	<i>Sällsynta</i>	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer+ (bisfosfonat klassbiverkning)
	<i>Mycket sällsynta</i>	Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Osteonekros i käken (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
Njurar och urinvägar	<i>Mindre vanliga</i> <i>Ingen känd frekvens**</i>	Förhöjt s-kreatinin, pollakisuri, proteinuri Nedsatt njurfunktion. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys och sällsynta fall med fatal utgång har rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling eller dehydrering efter infusion (se avsnitt 4.4 samt 4.8 klasseffekter)
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga</i>	Pyrex
	<i>Vanliga</i>	Influensaliknande symptom, rysningar, trötthet, asteni, smärta, svaghet, reaktion vid infusionsstället
	<i>Mindre vanliga</i>	Perfert ödem, törst, akutfasreaktion, bröstsmärta som inte kommer från hjärtat
	<i>Ingen känd frekvens**</i>	Dehydrering sekundärt till akutfasreaktioner (symtom som uppträtt efter dosering såsom pyrex, kräkningar och diarré)
Undersökningar	<i>Vanliga</i>	Ökat C-reaktivt protein
	<i>Mindre vanliga</i>	Minskad kalciummängd i blodet

Observerats hos patienter som samtidigt tagit kortikosteroider

* Endast vanlig vid Pagets sjukdom.

** Baserat på rapporter efter marknadsföring. Frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data.

+ Rapporterat efter marknadsföring.

Beskrivning av valda

biverkningar Förmaksflimmer

I studien HORIZON – Pivotal Fracture Trial (PFT) (se avsnitt 5.1) var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som behandlades med zoledronsyra respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer som rapporterades som allvarlig biverkning var förhöjd hos patienter som erhöll zoledronsyra (1,3 %) (51 av 3 862) jämfört med patienter som erhöll placebo (0,6 %) (22 av 3 852). Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer är okänd. I osteoporosstudierna (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial (RFT)) var den poolade incidensen av förmaksflimmer jämförbar mellan zoledronsyra (2,6 %) och placebo (2,1 %). För förmaksflimmer rapporterat som allvarlig biverkning var den poolade

incidensen 1,3 % för zoledronsyra och 0,8 % för placebo.

Klasseffekter

Nedsatt njurfunktion

Zoledronsyra har satts i samband nedsatt njurfunktion, vilket visat sig som försämrad njurfunktion (dvs. ökad halt av serumkreatinin) och i sällsynta fall akut njursvikt. Försämrad njurfunktion har observerats efter administrering av zoledronsyra, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller ytterligare riskfaktorer (t.ex. hög ålder, cancerpatienter som får kemoterapi, samtidig medicinerings med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling, svår dehydrering), av vilka majoriteten erhöll en 4 mg-dos var 3-4:e vecka, men det har även observerats hos patienter efter en engångsdos.

I en klinisk studie avseende osteoporos, var ändringen i kreatininclearance (årligen kontrollerad före dosstillfället) och incidensen av njursvikt och nedsatt njurfunktion jämförbar för både de zoledronsyre- och placebobehandlade grupperna under tre år. En övergående höjning av serumkreatinin observerades inom 10 dagar hos 1,8 % av de zoledronsyrebehandlade patienterna jämfört med 0,8 % av de placebobehandlade patienterna.

Hypokalcemi

I en klinisk studie avseende osteoporos, hade ca 0,2 % av patienterna märkbara sänkningar av serumkalciumnivåerna (mindre än 1,87 mmol/l) efter administrering av zoledronsyra. Inga symtomatiska fall av hypokalcemi observerades.

I studier av Pagets sjukdom observerades symtomatisk hypokalcemi hos ca 1 % av patienterna, vilka alla senare normaliserades.

Grundat på laboratorieundersökning förelåg övergående asymtomatiska kalciumnivåer under det normala referensintervallet (mindre än 2,10 mmol/l) hos 2,3 % av zoledronsyrebehandlade patienter i en stor klinisk studie jämfört med 21 % av de zoledronsyrebehandlade patienterna i studierna avseende Pagets sjukdom. Frekvensen av hypokalcemi var betydligt lägre vid de följande infusionerna.

Alla patienter erhöll tillräckligt tillägg av vitamin D och kalcium i den post-menopausala osteoporosstudien, studien avseende prevention av kliniska frakturer efter höftfraktur och studierna avseende Pagets sjukdom (se också avsnitt 4.2). I studien avseende prevention av kliniska frakturer efter att patienten nyligen fått en höftfraktur mättes inte vitamin D-nivåerna rutinemässigt, men majoriteten av patienterna gavs en laddningsdos av vitamin D före administrering av zoledronsyra (se avsnitt 4.2).

Lokala reaktioner

I en stor klinisk studie, har lokala reaktioner vid infusionsstället, t.ex. rodnad, svullnad och/eller smärta, rapporterats (0,7 %) efter administrering av zoledronsyra.

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, huvudsakligen hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, inklusive zoledronsyra (se avsnitt 4.4). I en stor klinisk studie med 7 736 patienter, rapporterades osteonekros i käken hos en patient som behandlats med zoledronsyra och en patient som behandlats med placebo. Fall av ONJ rapporterats för zoledronsyra efter marknadsgodkännandet.

Akutfasreaktioner

Den totala procentandelen patienter som rapporterade akutfasreaktioner eller symptom som uppträtt efter administrering av zoledronsyra (inklusive allvarliga fall) är följande (frekvenser hämtat från studien vid behandling av osteoporos efter menopaus): feber (18,1%), myalgi (9,4%), influensaliknande symptom (7,8%), artralgi (6,8%) och huvudvärk (6,5%), varav majoriteten

inträffade under de första tre dagarna efter administrering av zoledronsyra. Majoriteten av dessa symtom var av mild till måttlig karaktär och försvann inom tre dagar efter att de började. Förekomsten av dessa symtom minskade med efterföljande årliga doser av zoledronsyra. Andelen patienter som upplevde biverkningar var lägre i en mindre studie (19,5%, 10,4%, 10,7% efter den första, andra respektive tredje infusionen), där profylax mot biverkningar användes (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Klinisk erfarenhet av akut överdosering är begränsad. Patienter som har fått högre doser än rekommenderat måste kontrolleras noga. Kliniskt betydelsefull hypokalcemi kan eventuellt gå tillbaka genom tillägg av oralt kalcium och/eller en intravenös infusion av kalciumglukonat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA08.

Verkningsmekanism

Zoledronsyra tillhör kategorin kväveinnehållande bisfosfonater, och verkar huvudsakligen på benvävnad. Den hämmar den osteoklastmedierade benresorptionen.

Farmakodynamiska effekter

Den selektiva effekten på skelettet av bisfosfonater härrör från deras höga affinitet till mineraliserad benvävnad.

Det molekylära huvudmålet för zoledronsyra i osteoklasterna är enzymet farnesylpyrofosfatsyntas. Den långa effektdurationen av zoledronsyra kan tillskrivas dess höga bindningsaffinitet till det aktiva stället för farnesylpyrofosfatsyntas (FPP) och dess starka bindningsaffinitet till benmineral.

Behandling med zoledronsyra minskade snabbt benomsättningshastigheten från post-menopausala nivåer med det lägsta värdet för resorptionsmarkörer observerat vid 7 dagar och för bennybildningsmarkörer vid 12 veckor. Därefter stabiliserades benmarkörerna inom det pre-menopausala intervallet. Det skedde ingen progressiv minskning av benomsättningsmarkörer med årlig upprepad dosering.

Klinisk effekt vid behandling av post-menopausal osteoporos (PFT)

Effekten och säkerheten av zoledronsyra 5 mg en gång om året under tre påföljande år visades för postmenopausala kvinnor i, (7 736 kvinnor i åldern 65-89 år) med endera : benmineraldensitet (BMD) i lårbenshals med en T-score $\leq -1,5$ och åtminstone två milda eller en måttlig nuvarande kotfraktur(er); eller en BMD i lårbenshals med T-score $\leq -2,5$ med eller utan bevis på nuvarande kotfraktur. 85 % av patienterna hade inte tidigare behandlats med

bisfosfonater. Kvinnor som blev undersökta för incidensen av kotfrakturer erhöll inte samtidig annan behandling för osteoporos, vilket var tillåtet för de kvinnor som undersöktes med avseende på höft – och alla kliniska frakturer. Samtidig annan osteoporosbehandling inkluderade: kalcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonsubstitutionsbehandling, tibolon, men exkluderade andra bisfosfonater. Alla kvinnor erhöll dagligen 1 000 till 1 500 mg av elementärt kalcium samt 400 till 1 200 IE vitamin D tillägg.

Effekt på morfometriska kotfrakturer

Zoledronsyra minskade signifikant incidensen av en eller flera nya kotfrakturer under tre år och så tidigt som vid ett år (se tabell 2).

Tabell 2 Sammanfattning av effekten på kotfrakturer vid 12, 24 och 36 månader

Resultat	Zoledronsyra (%)	Placebo (%)	Absolut minskning av frakturincidens % (CI)	Relativ minskning av frakturincidens % (CI)
Åtminstone en ny kotfraktur (0-1 år)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Åtminstone en nykotfraktur (0-2 år)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Åtminstone en ny kotfraktur (0-3 år)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p <0,0001				

Patienter i åldrarna 75 år och äldre som behandlades med zoledronsyra visade en 60 % minskning i risk för kotfrakturer jämfört med patienter som erhöll placebo (p <0,0001).

Effekt på höftfrakturer

Zoledronsyra visade en jämn effekt under 3 år, vilket resulterade i en 41 % minskning i risken för höftfrakturer (95 % CI, 17 % till 58 %). Frekvensen av höftfrakturer var 1,44 % för zoledronsyra-behandlade patienter jämfört med 2,49 % för placebobehandlade patienter. Riskreduktionen var 51 % hos bisfosfonatnaiva patienter och 42 % hos patienter som tilläts undergå samtidig osteoporosbehandling.

Effekt på kliniska frakturer

Alla kliniska frakturer verifierades med hjälp av röntgen och /eller kliniska undersökningar. En sammanfattning av resultaten presenteras i tabell 3.

Tabell 3 Jämförelse av incidensen av viktiga kliniska fraktur-variabler mellan behandlingar under 3 år

Resultat	Zoledronsyra (N=3 875) händelser (%)	Placebo (N=3 861) händelser (%)	Absolut minskning av frakturhändelser % (CI)	Relativ risk minskning av frakturincidens % (CI)
Övriga kliniska frakturer (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23;42)**
Kliniska vertebrala frakturer (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63;86)**
Icke - vertebrala frakturer (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-värde <0,001, **p-värde <0,0001 (1) Exkluderande finger, tå och ansiktsfrakturer (2) Inklusive kliniska brösttryggs och kliniska ländryggsfrakturer				

Effekt på benmineraltäteten (BMD)

Zoledronsyra ökade signifikant BMD i ländryggen, höft och distala radius relativt jämfört med placebo vid all tidpunkter (6, 12, 24 och 36 månader). Behandling med zoledronsyra resulterade i en 6,7 % ökning av

BMD i ländryggen, 6,0 % vid total höft, 5,1 % i lårbenshalsen och 3,2 % i distala radius jämfört med placebo under tre år.

Benhistologi

Benbiopsier erhöles från höftbenskammen ett år efter att den tredje årliga dosen hos 152 postmenopausala patienter med osteoporos behandlade med zoledronsyra (N=82) eller placebo (N=70). Histomorfometrisk analys visade en 63 % minskning i benomsättning. Hos patienter som behandlades med zoledronsyra, upptäcktes ingen osteomalaci, benmärgsfibros eller woven bone. Tetracyklinmärkning kunde påvisas i alla prov utom i ett av de 82 biopsierna, vilka erhöles från zoledronsyra behandlade patienter. Mikrodatortomografianalys (μ CT) visade en ökad trabekulär benvolym och bevarande av trabekulär benarkitektur hos patienter behandlade med zoledronsyra jämfört med placebo.

Benomsättningsmarkörer

Benspecifika alkaliska fosfataser (BSAP), S-N-terminal propeptid av typ I collagen (PINP) och S-beta-C-telopeptider (b-CTX) värderades i en subgrupp från 517 till 1 246 patienter vid jämna intervall under studien. Behandling med 5 mg zoledronsyra årligen minskade signifikant BSAP med 30 % jämfört med startvärdet vid 12 månader, vilket var 28 % under startvärdet vid 36 månader. PINP var signifikant minskat med 61 % under startvärdet vid 12 månader och var vid 52 % under värdet vid 36 månader. b-CTX var signifikant minskat med 61 % jämfört med startvärdet vid 12 månader och var konstant med 55 % under startvärdet vid 36 månader. Under hela denna tid var nivån av benomsättningsmarkörerna inom det premenopausala intervallet i slutet av varje år. Upprepad dosering resulterade inte i ytterligare reduktion av benomsättningsmarkörerna.

Effekten på kroppslängden

I 3 års- osteoporosstudien mättes kroppslängden årligen med hjälp av stadiometer. Zoledronsyra gruppen redovisade ca 2,5 mm mindre längdminskning jämfört med placebo (95 % CI: 1,6 mm, 3,5 mm ($p < 0,0001$)).

Antal dagar med funktionsnedsättning

Zoledronsyra minskade signifikant medelvärdet av antalet dagar med begränsad aktivitet och dagar med sängläge på grund av ryggsmärta med 17,9 dagar respektive 11,3 dagar jämfört med placebo och minskade signifikant medelvärdet av antalet dagar med begränsad aktivitet och dagar med sängläge på grund av frakturer med 2,9 dagar respektive 0,5 dagar jämfört med placebo (alla $p < 0,01$).

Klinisk effekt vid behandling av osteoporos hos patienter med ökad risk för frakturer efter att nyligen drabbats av höftfraktur (RFT)

Incidensen av kliniska frakturer, inklusive vertebrala-, icke-vertebrala - och höftfrakturer, bedömdes hos 2 127 män och kvinnor i åldern 50-95 år (medelålder 74,5 år) som nyligen (inom 90 dagar) fått en höftfraktur efter lågenergitrauma, vilka följdes upp i medeltal under 2 år med studiebehandling. Ungefär 42 % av patienterna hade en BMD i lårbenshalsen med en T-score under -2,5 och cirka 45 % av patienterna hade en T-score högre än -2,5. Zoledronsyra administrerades en gång per år, tills dess att åtminstone 211 patienter i studiepopulationen hade bekräftade kliniska frakturer. Vitamin D nivåerna mättes inte rutinmässigt, men en laddningsdos av vitamin D (50 000 till 125 000 IE peroralt eller via intramuskulär administrering) gavs till majoriteten av patienter 2 veckor före infusion. Alla deltagare erhöles dagligen 1 000 mg till 1 500 mg av elementärt kalcium plus 800 till 1 200 IE av vitamin D tillägg. Nittiofem procent av patienterna fick sin infusion två eller flera veckor efter att deras höftfraktur åtgärdats och mediantiden för infusion var cirka sex veckor efter att höftfrakturen åtgärdats. Den primära effektvariabeln var incidensen av kliniska frakturer under studieperioden.

Effekt på alla kliniska frakturer

Incidenserna för viktiga kliniska frakturvariabler presenteras i tabell 4.

Tabell 4 Jämförelse av incidensen för viktiga kliniska frakturvariabler mellan behandlingar

Resultat	Zoledronsyra (N=1 065) händelser (%)	Placebo (N=1 062) händelser (%)	Abolut minskning av frakturhändelser % (CI)	Relativ risk minskning av frakturincidens % (CI)
Övriga kliniska frakturer	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliniska vertebrala frakturer	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Icke-vertebrala frakturer	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-värde < 0,05, **p-värde < 0,01, (1) exklusive finger, tå och ansiktsfrakturer (2) Inklusive kliniska bröst- och kliniska ländkotsfrakturer				

Studien var inte designad att upptäcka signifikanta skillnader i höftfrakturer, men en trend sågs för minskning av nya höftfrakturer.

Den totala mortaliteten var 10 % (101 patienter) i den zoledronsyra-behandlade gruppen jämfört med 13 % (141 patienter) i placebogruppen. Detta motsvarar en minskning av risken med 28 % för den totala mortaliteten (p=0,01).

Incidensen av fördröjd höftfrakturläkning var jämförbar mellan zoledronsyra (34 [3,2 %]) och placebo (29 [2,7 %]).

Effekt på benmineraltätheten (BMD)

I HORIZON-RFT studien ökade behandlingen med zoledronsyra BMD i totala höften och i lårbenshalsen i förhållande till behandlingen med placebo vid alla tidpunkter. Behandlingen med zoledronsyra resulterade i en ökning av BMD med 5,4 % i den totala höften och med 4,3 % i lårbenshalsen under 24 månader jämfört med placebo.

Kliniska effekter hos män

I HORIZON-RFT-studien randomiserades 508 män till studien och vid 24 månader uppmättes BMD i 185 patienter. Vid 24 månader observerades en liknande signifikant ökning av BMD med 3,6 % i total höft hos zoledronsyra behandlade patienter jämförbart med effekterna som observerats hos postmenopausala kvinnor i HORIZON-PFT-studien. Studien var inte designad för att ha statistisk power att visa en minskning av kliniska frakturer hos män; incidensen av kliniska frakturer var 7,5 % hos män behandlade med zoledronsyra jämfört med 8,7 % för placebo.

I en annan studie med män (studie CZOL446M2308) var en årlig infusion av zoledronsyra inte underlägsen veckovis alendronatbehandling när det gäller ändringen i procent av BMD i ländryggen vid månad 24 i förhållande till startvärdet.

Klinisk effekt vid osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider

Effekten och säkerheten av zoledronsyra vid behandling och prevention av osteoporos i samband med systemisk långtidsbehandling med kortikosteroider undersöktes i en randomiserad, dubbel-blind, stratifierad, aktivt-kontrollerad multicenterstudie med 833 män och kvinnor i åldern 18-85 år (medelålder för män 56,4 år, för kvinnor 53,5 år) behandlade med > 7,5 mg/dag oralt prednison (eller motsvarande). Patienterna stratifierades med hänsyn till durationen av kortikosteroidanvändning före randomisering (≤ 3 månader jämfört med > 3 månader). Studien pågick under ett år. Patienterna randomiserades antingen till zoledronsyra 5 mg engångsinfusion eller till risedronat 5 mg dagligen peroralt under ett år. Alla deltagare behandlades med 1 000 mg elementärt kalcium samt 400 till 1000 IE vitamin D tillägg per dag. Effekt ansågs föreligga om non-inferiority jämfört med risedronat visades sekvensiellt avseende förändringen i procent av BMD i ländryggen vid 12 månader i förhållande till ursprungsvärdena i subgrupperna för behandling respektive prevention. Majoriteten av patienterna fortsatte

med kortikosteroider under det år studien pågick.

Effekt på benmineraltättheten (BMD)

Ökningen av BMD var signifikant högre i den zoledronsyra-behandlade gruppen i ländryggen och lårbenshalsen vid 12 månader jämfört med risedronat (alla $p < 0,03$). I subpopulationen av patienter som erhöll kortikosteroider längre än 3 månader före randomiseringen, ökade zoledronsyra BMD i ländryggen med 4,06 % jämfört med 2,71 % för risedronat (skillnad i medelvärde: 1,36 %; $p < 0,001$). I den subpopulation av patienter som erhöll kortikosteroider i upp till 3 månader före randomiseringen ökade zoledronsyra BMD i ländryggen med 2,6 % jämfört med 0,64 % för risedronat (skillnad i medelvärde: 1,96 %; $p < 0,001$). Studien hade inte statistisk styrka för att påvisa en minskning av kliniska frakturer jämfört med risedronat. Incidensen av frakturer var 8 för zoledronsyra-behandlade patienter jämfört med 7 för risedronatbehandlade patienter ($p=0,8055$).

Klinisk effekt vid behandling av Pagets sjukdom

Zoledronsyra har studerats på manliga och kvinnliga patienter över 30 år med i första hand mild till måttlig Pagets sjukdom (alkalisk fosfatasnivå i serum 2,6-3,0 gånger (median) övre gränsen för det åldersspecifika, normala referensintervallet, vid studiestart) bekräftad med röntgen.

Effekten av en infusion med 5 mg zoledronsyra jämfört med dagliga doser av 30 mg risedronat administrerat i 2 månader visades i två studier på 6 månader. Efter 6 månader visade zoledronsyra 96 % (169/176) terapeutiskt svar och 89 % (156/176) normalisering av alkaliska fosfater i serum (SAP) jämfört med 74 % (127/171) och 58 % (99/171) för risedronat (alla $p < 0,001$).

I poolade resultat observerades liknande minskning av svårighetsgrad av smärta och smärtpåverkan i förhållande till utgångsläget för zoledronsyra och risedronat under 6 månader.

Patienter som bedömdes ha svarat kliniskt vid slutet av huvudstudien på 6 månader fick ingå i en förlängd uppföljningsperiod. Av 153 patienter behandlade med zoledronsyra och 115 patienter med risedronat som deltog i den förlängda observationsstudien, efter en uppföljningsperiod på 3,8 år (medel) från dostillfället, var andelen patienter som avslutade den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepad behandling (klinisk bedömning) högre hos risedronatbehandlade patienter (48 patienter, eller 41,7 %) jämfört med patienter behandlade med zoledronsyra (11 patienter, eller 7,2 %). Den genomsnittliga tiden från första behandlingsdosen tills att patienten avbröt den förlängda uppföljningsperioden på grund av behov av upprepad behandling av Pagets sjukdom var längre hos zoledronbehandlade patienter (7,7 år) jämfört med patienter behandlade med risedronat (5,1 år).

Sex patienter som uppnådde terapeutiskt svar 6 månader efter behandling med zoledronsyra och som senare drabbades av återfall under den förlängda uppföljningsperioden behandlades med zoledronsyra efter i genomsnitt 6,5 år från första till uppföljande behandling. Fem av de 6 patienterna hade SAP inom det normala intervallet vid månad 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Benhistologisk analys gjordes på 7 patienter med Pagets sjukdom 6 månader efter behandling med 5 mg zoledronsyra. Benbiopsin visade ben av normal kvalitet utan tecken på försämrade benuppyggnad eller mineraliseringsdefekter. Resultatet överensstämde med det som de biokemiska markörerna visade beträffande normalisering av benomsättningen.

Pediatrisk population

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes hos pediatrika patienter i åldrarna 5 till 17 år som behandlades med glukokortikoider som hade minskad benmineraltätthet (BMD Z-score för ländryggen på 0,5 eller mindre) och en lågenergi/fragilitetsfraktur. Patientpopulationen som randomiserades i denna studie (ITT-population) inkluderade patienter med flera undertyper av reumatiska tillstånd, inflammatorisk tarmsjukdom eller Duchenne muskeldystrofi.

Studien var planerad att inkludera 92 patienter, dock randomiserades endast 34 patienter att få antingen en intravenös infusion två gånger per år av zoledronsyra 0,05 mg/kg (max 5 mg) eller placebo under ett år. Alla patienter var tvungna att ha bakgrundsbehandling av vitamin D och kalcium.

Zoledronsyrainfusion resulterade i en ökning av minsta kvadratmedelvärdet av BMD Z-score för ländryggen på 0,41 i månad 12 i relation till utgångsvärdet jämfört med placebo (95% CI: 0,02, 0,81; 18 respektive 16 patienter). Ingen effekt på BMD Z-score för ländryggen var tydlig efter 6 månaders behandling. Vid månad 12 observerades en statistiskt signifikant reduktion ($p < 0,05$) i tre benomsättningssmarkörer (P1NP, BSAP, NTX) i zoledronsyragruppen jämfört med placebogruppen. Inga statistiskt signifikanta skillnader i totalt kropps benmineralinnehåll observerades mellan patienter som behandlades med zoledronsyra jämfört med placebo vid 6 eller 12 månader. Det finns inga tydliga bevis för att det finns en koppling mellan BMD-förändringar och frakturprevention hos barn med växande skelett.

Inga nya kotfrakturer observerades i zoledronsyragruppen jämfört med två nya frakturer i placebogruppen.

De vanligast rapporterade biverkningarna efter infusion av zoledronsyra var artralgi (28%), pyrexia (22%), kräkningar (22%), huvudvärk (22%), illamående (17%), myalgi (17%), smärta (17%), diarré (11%) och hypokalcemi (11%).

Fler patienter rapporterade allvarliga biverkningar i zoledronsyragruppen än i placebogruppen (5 [27,8%] patienter jämfört med 1 [6,3%] patient).

I den 12-månader öppna förlängningen av ovannämnda huvudstudie observerades inga nya kliniska frakturer. Emellertid hade två patienter, en i var och en av behandlingsgrupperna i huvudstudien (zoledronsyragrupp: 1/9, 11,1% och placebogrupp: 1/14, 7,1%) nya morfometriska ryggradsfrakturer. Det fanns inga nya fynd gällande säkerhet.

Långsiktiga säkerhetsdata i denna population kan inte fastställas från dessa studier.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet innehållande zoledronsyra för alla grupper av den pediatrika populationen för Pagets sjukdom, osteoporos hos post-menopausala kvinnor med ökad risk för frakturer, osteoporos hos män med ökad risk för frakturer och förebyggande av kliniska frakturer efter höftfraktur hos män och kvinnor (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Engångs- och flergångsdoser, administrerade som 5- eller 15-minuters infusion av 2, 4, 8 eller 16 mg zoledronsyra, till 64 patienter, gav följande farmakokinetiska data, vilka konstaterades vara oberoende av dos.

Distribution

Efter påbörjad infusion med zoledronsyra ökar plasmakoncentrationen av aktiv substans snabbt och uppnår sitt maximala värde vid slutet av infusionsperioden. Därefter följer en snabb nedgång till

$< 10\%$ av maxvärdet efter 4 timmar och $< 1\%$ av maxvärdet efter 24 timmar. En långvarig period följer med mycket låga koncentrationer, ej överstigande $0,1\%$ av maxvärdet.

Eliminering

Intravenöst administrerad zoledronsyra elimineras i en process bestående av tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med α - och β -halveringstider på 0,24 ($t_{1/2\alpha}$) respektive 1,87 timmar ($t_{1/2\beta}$), följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146

timmar ($t_{1/2\gamma}$). Det förekom ingen ackumulation av den aktiva substansen i plasma efter upprepade doser administrerade var tjugoåttonde dag. De tidiga dispositionsfaserna (α och β med längre $t_{1/2}$) representerar sannolikt snabbt upptag i benet och utsöndring via njurarna.

Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns 39 ± 16 % av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Detta upptag i ben är gemensamt för samtliga bisfosfonater och beror förmodligen på den strukturella likheten med pyrofosfat. Liksom för andra bisfosfonater är zoledronsyrans retentionstid i ben mycket lång. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Totalclearance är $5,04 \pm 2,5$ l/timme, oberoende av dos och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Variationen i zoledronsyrens plasmaclearance mellan och inom individer var 36 % respektive 34 %. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronsyrakoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Interaktionsstudier med andra läkemedel har inte utförts med zoledronsyra. Eftersom zoledronsyra inte metaboliseras hos människa och har visat sig ha liten eller ingen förmåga som direktverkande och/eller irreversibel metabolism-beroende hämmare av P450-enzym är det inte troligt att zoledronsyra minskar metaboliskt clearance av substanser som metaboliseras via cytokrom P450-enzymssystemet. Zoledronsyra binds inte i särskilt hög grad till plasmaproteiner (cirka 43-55 %) och bindningen är oberoende av koncentrationen. Displacementinteraktioner av läkemedel med hög proteinbindning är därför osannolik.

Speciella patientgrupper (se avsnitt 4,2)

Nedsatt njurfunktion

Renalt clearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där renalt clearance motsvarar 75 ± 33 % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på 84 ± 29 ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. En liten ökning av AUC_(0-24hr), cirka 30-40 %, observerades hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Läkemedlet ackumuleras ej vid upprepade doser oavsett njurfunktion. Härav dras slutsatsen att dosjustering av zoledronsyra hos patienter med lätt ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) och måttligt nedsatt njurfunktion ner till ett kreatininclearance på 35 ml/min inte är nödvändig. Användning av Zoledronic Acid Oresund Pharma till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <35 ml/min) är kontraindicerad på grund av ökad risk för njursvikt i denna grupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuttoxicitet

Den högsta icke-letala engångsdosen vid intravenös administrering var 10 mg/kg kroppsvikt hos mus och 0,6 mg/kg hos råtta. En enstaka dos på 1,0 mg/kg (sex gånger högre än rekommenderad terapeutisk exponering (AUC) hos människa), administrerades under 15 minuter till hund. Denna dos tolererades väl utan några renala effekter.

Subkronisk och kronisk toxicitet

Den renala tolererbarheten av zoledronsyra fastställdes i intravenösa infusionsstudier på råtta, som erhöll 0,6 mg/kg som 15-minutersinfusioner var tredje dag, sex gånger totalt (en kumulativ dos som motsvarar AUC-nivåer på cirka 6 gånger den humana terapeutiska exponeringen) och till hund, som gavs fem 15-minutersinfusioner på 0,25 mg/kg administrerat med två till tre veckors intervall (en kumulativ dos som motsvarar 7 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa), vilka tolererades väl. I de intravenösa bolusstudierna avtog tolererbarheten med studieperiodens längd: 0,2 och 0,02 mg/kg dagligen tolererades väl i 4 veckor av råtta respektive hund men endast 0,01 mg/kg och 0,005 mg/kg av råtta respektive hund då det administrerats i 52 veckor.

Längre tids upprepad administrering vid kumulativ exponering som mer än väl överskred den beräknade, humana, maximala exponeringen gav toxikologiska effekter på andra organ, inkluderande magtarmkanal och lever samt vid det intravenösa administrationsstället. Den kliniska relevansen av dessa resultat är okänd. Det vanligaste fyndet i studier med upprepad dosering var en ökning av primärt spongiöst ben i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande aktivitet.

Reproduktionstoxicitet

Teratologistudier har utförts på två djurarter, båda med subkutan administrering. Zoledronsyra var teratogent på råttor vid doser $\geq 0,2$ mg/kg vilket visade sig som missbildningar på yttre och inre organ samt skelettmisbildningar. Dystoci observerades vid den lägsta dosen (0,01 mg/kg kroppsvikt) som studerades på råttor. På kanin observerades ingen teratogenicitet eller embryo-/fetotoxicitet, men däremot konstaterades maternell toxicitet vid dosen 0,1 mg/kg beroende på reducerad kalciumnivå i serum.

Mutagenicitet och karcinogen potential

Zoledronsyra var inte mutagen i de mutagenicitetstest som utfördes. Karcinogenicitetstest gav inga hållpunkter för någon karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Natriumcitrat (E331)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte komma i kontakt med lösningar som innehåller kalcium. Zoledronic Acid Oresund Pharma får inte blandas eller ges intravenöst med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Öppnad infusionspåse: 3 år

Efter öppnandet bör produkten användas omedelbart för att undvika mikrobiologisk kontamination. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C – 8°C. Låt den kyllda lösningen uppnå rumstemperatur före administrering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Den öppnade infusionspåsen kräver inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zoledronic Acid Oresund Pharma 5 mg/100 ml tillhandahålls i en 100 ml polyolefinpåse som en färdigberedd infusionslösning.

Den tillhandahålls i förpackningar som innehåller 1 infusionspåse.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Endast klar lösning utan partiklar och missfärgning ska användas.

Om lösningen kylts, bör man låta den anta rumstemperatur före administrering. Förberedelse av infusionen ska ske under aseptiska förhållanden.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Øresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150
Nordhavn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52487

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-11-07/2021-06-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-18