

Denna information är avsedd för vårdpersonal.

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller 4 mg zoledronsyra (vattenfri).

En ml koncentrat innehåller zoledronsyra (som monohydrat) motsvarande 0,8 mg zoledronsyra (vattenfri).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hyperkalcemi) hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser.
- Behandling av tumörinducerad hyperkalcemi (TIH).

### 4.2 Dosering och administreringssätt

Zometa får endast användas av specialister som har erfarenhet av intravenös administrering av bisfosfonater.

Zometa koncentrat får inte blandas med kalcium eller infusionslösningar som innehåller andra divalenta katjoner såsom Ringerlaktatlösning utan skall administreras som en separat infusion i en särskild infusions slang.

### **Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser**

#### *Vuxna samt äldre patienter*

Den rekommenderade dosen vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser är 4 mg zoledronsyra. Koncentratet skall ytterligare spädas med 100 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml samt administreras som engångsdos under åtminstone 15 minuter i form av en intravenös infusion var tredje till fjärde vecka.



Patienter bör också ges ett dagligt tillägg av kalcium 500 mg samt 400 IE vitamin D.

## Behandling av TIH

### *Vuxna samt äldre patienter*

Den rekommenderade dosen vid hyperkalcemi (albuminkorrigerat serumkalcium  $\geq 12,0$  mg/dl eller  $3,0$  mmol/l) är 4 mg zoledronsyra. Koncentratet skall ytterligare spädas med 100 ml steril natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml samt administreras som engångsdos i form av en intravenös infusion under åtminstone 15 minuter. Patienterna bör hållas välhydrerade före och efter administration av Zometa.

## Nedsatt njurfunktion

### *TIH:*

Zometabehandling av patienter med TIH, vilka har gravt nedsatt njurfunktion skall övervägas endast efter värdering av riskerna och fördelarna med behandlingen. I de kliniska studierna har patienter med serumkreatinin  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  eller  $> 4,5$  mg/dl exkluderats. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH) med serumkreatinin  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  eller  $< 4,5$  mg/dl (se avsnitt 4.4).

### *Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser:*

När man initierar behandling med Zometa hos patienter med multipelt myelom eller metastaserande skelettläsioner från solida tumörer, bör serumkreatinin och kreatininclearance (CLcr) kontrolleras. CLcr beräknas från serumkreatinin med hjälp av Cockcroft - Gaults formel. Zometa rekommenderas inte till patienter, vilka före insättning av behandling har gravt nedsatt njurfunktion, vilket för denna patientkategori definieras som CLcr  $< 30$  ml/min. I kliniska prövningar med Zometa har patienter med serumkreatinin  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  eller  $> 3,0$  mg/dl exkluderats från prövningarna.

Hos patienter med benvävnadsmetastaser som före initiering av behandling har mild till måttligt nedsatt njurfunktion, vilket för denna patientkategori definierades som CLcr 30–60 ml/min, rekommenderas följande Zometa dos (se också avsnitt 4.4):

<b>Kreatininclearance vid start (ml/min)</b>	<b>Zometa rekommenderad dos*</b>
$> 60$	4,0 mg
50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3,0 mg*

\*Doserna har kalkylerats under förutsättning att det önskade målet för AUC är  $0,66$  (mg·hr/l) (CLcr=75 ml/min). Den reducerade dosen för patienter med nedsatt njurfunktion förväntas uppnå samma AUC som den som har setts hos patienter med kreatininclearance på 75 ml/min.

Efter initiering av behandling, bör serumkreatinin kontrolleras före varje dos av Zometa administreras och uppehåll skall göras i behandlingen om njurfunktionen försämras. I de kliniska prövningarna definierades en försämring av njurfunktionen enligt följande:

- För patienter med normalt kreatininvärde vid start ( $< 1,4$  mg/dl eller  $< 124$   $\mu$ mol/l), en ökning med 0,5 mg/dl eller 44  $\mu$ mol/l;
- För patienter med ett abnormt värde vid start ( $> 1,4$  mg/dl eller  $> 124$   $\mu$ mol/l), en ökning med 1,0 mg/dl eller 88  $\mu$ mol/l.

I de kliniska studierna upptogs behandlingen med Zometa när kreatininnivåerna hade återgått inom 10% av utgångsvärdet (se avsnitt 4.4). Zometabehandlingen skall återupptas med samma dos som innan behandlingen avbröts.

### **Instruktioner för beredning av minskade doser av Zometa**

Dra upp i en spruta en lämplig volym av koncentratet som behövs enligt nedan:

- 4,4 ml för 3,5 mg dosen
- 4,1 ml för 3,3 mg dosen
- 3,8 ml för 3,0 mg dosen

Den uppdragna volymen av koncentratet skall spädas med 100 ml steril 0,9% natriumkloridlösning eller 5% glukoslösning. Dosen bör administreras som engångsdos under åtminstone 15 minuter i form av en intravenös infusion.

Användningen av Zometa till barn har studerats i två kliniska studier vid behandling av svår osteogenesis imperfecta (se avsnitt 5.1). Zometa skall inte användas till pediatrika patienter då säkerhet och effekt inte har fastställts hos barn (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra bisfosfonater eller mot något hjälpämne som ingår i Zometa
- Amning (se avsnitt 4.6)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Allmänt**

Patienter måste undersökas innan Zometa administreras för att säkerställa att de är tillräckligt hydrerade.

Övervätskning skall undvikas hos patienter med risk för hjärtsvikt.

Hyperkalcemirelaterade metaboliska standardparametrar, som t ex serumnivåerna av kalcium, fosfat och magnesium måste noga följas efter att behandling med Zometa inletts. Om hypokalcemi, hypofosfatemi eller hypomagnesemi uppkommer, kan korttidsbehandling behöva insättas. Patienter med obehandlad hyperkalcemi har i allmänhet viss grad av nedsatt njurfunktion, därför bör noggrann kontroll av njurfunktionen övervägas.

Zometa innehåller samma aktiva substans som Aclasta (zoledronsyra). Patienter som behandlas med Zometa bör inte behandlas samtidigt med Aclasta.

Säkerhet och effekt av Zometa givet till barn har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

### **Njurinsufficiens**

Patienter med diagnosen TIH som visar tecken på försämring av njurfunktionen bör noggrant utredas med hänsyn tagen till om den tänkbara fördelen uppväger den möjliga risken av behandlingen med Zometa.

I beslutet att behandla patienter med benvävnadsmetastaser för att förebygga skelettrelaterade händelser skall tas hänsyn till att effekten av behandlingen sätter in efter 2-3 månader.

I likhet med andra bisfosfonater har Zometa satts i samband med rapporter angående minskad njurfunktion. Faktorer som kan öka risken för försämring inkluderar dehydrering och tidigare förekomst av nedsatt njurfunktion, flera behandlingscykler med Zometa och andra bisfosfonater, likaså användningen av andra nefrotoxiska läkemedel. Även om risken minskar då Zometa administreras i dosen 4 mg under 15 minuter, kan ändå försämring av njurfunktionen inträffa. Försämrad njurfunktion, utveckling till njursvikt och dialys har rapporterats hos patienter efter den initiala dosen eller en engångsdos av Zometa. Höjning av serumkreatinin förekommer också hos några patienter vid kronisk administration av Zometa vid rekommenderade doser för att förebygga skelettrelaterade händelser, även om detta förekommer mindre ofta.

Patienter bör kontrolleras med avseende på serumkreatinin före varje dos av Zometa. Vid start av behandling av patienter med benvävnadsmetastaser samt med samtidig mild och måttlig njurnedsättning, rekommenderas lägre doser av Zometa. Hos patienter som visar prov på försämrad njurfunktion under behandlingen, skall uppehåll göras i Zometabehandlingen. Behandlingen med Zometa skall endast återupptas när kreatininnivåerna har återgått till 10 % av utgångsvärdet (se avsnitt 4.2).

På grund av den möjliga påverkan på njurfunktionen av bisfosfonater inklusive Zometa samt brist på kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (definierades i kliniska studier som serumkreatinin  $\geq 400$  mikromol/l eller  $\geq 4,5$  mg/dl för patienter med TIH respektive  $\geq 265$  mikromol/l eller  $\geq 3,0$  mg/dl för patienter med cancer och benvävnadsmetastaser) vid start och endast begränsade farmakokinetiska data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion vid start (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) kan inte användningen av Zometa rekommenderas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

### **Leverinsufficiens**

Då kliniska data endast finns i begränsad omfattning vad gäller patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan inga speciella rekommendationer ges för denna patientkategori.

### **Osteonekros i käken**

Osteonekros i käken har rapporterats hos patienter, i huvudsak hos cancerpatienter som erhåller behandling med bisfosfonater, inklusive Zometa. Många av dessa patienter har också erhållit kemoterapi och kortikosteroider. Majoriteten av de rapporterade fallen har satts i samband med tandingrepp såsom tandextraktion. Flera av patienterna hade tecken på lokal infektion inklusive osteomyelit.

En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer (t ex cancer, kemoterapi, kortikosteroider, dålig munhygien).

Under behandling bör dessa patienter om möjligt undvika invasiva tandingrepp. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi exacerbera tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga data tillgängliga som ger indikation om avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken. Klinisk värdering av behandlande läkare skall styra behandlingsplanen för varje patient grundat på risk/nyttabedömningen för den enskilde patienten.

### **Muskuloskeletal smärta**

Hos patienter som har behandlats med bisfosfonater har det under försäljningsperioden rapporterats om svåra skelett- och ledsmärtor och/eller muskelsmärta, vilket i enstaka fall har medfört funktionsnedsättning. Emellertid har sådana rapporter varit sällan förekommande. Denna klass av läkemedel inkluderar Zometa (zoledronsyra). Tiden till symptomets uppträdande varierade från en dag till flera månader efter påbörjad behandling. De flesta patienter erhöll lindring av symptomen efter att behandlingen avbrutits.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I kliniska studier har Zometa administrerats samtidigt med vanligt förekommande cytostatika, diuretika, antibiotika och analgetika utan att interaktioner av klinisk betydelse har uppträtt. Zoledronsyra uppvisar ingen märkbar bindning till plasmaproteiner och inhiberar inte humana P450-enzymen *in vitro* (se avsnitt 5.2), men några regelrätta kliniska interaktionsstudier har inte utförts. Försiktighet rekommenderas då bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, eftersom de båda medlen kan ha en additiv effekt, vilket leder till en lägre nivå av serumkalций under längre perioder än nödvändigt. Försiktighet skall iakttagas när Zometa används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel. Möjligheten att hypomagnesemi kan utvecklas under behandlingen bör också uppmärksammas.

Hos patienter med multipelt myelom kan risken för nedsatt njurfunktion öka när intravenösa bisfosfonater används i kombination med talidomid.



## 4.6 Gravitet och amning

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med zoledronsyra saknas. Djurstudier med zoledronsyra har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Zometa skall inte användas under graviditet.

### Amning

Det är inte känt om zoledronsyra passerar över i bröstmjolk. Zometa är kontraindicerat hos ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts.

## 4.8 Biverkningar

Frekvenserna för biverkningar av Zometa 4 mg är huvudsakligen baserade på datainsamling vid kronisk behandling. Biverkningar av Zometa liknar de som rapporterats för andra bisfosfonater och kan förväntas uppträda hos ca en tredjedel av patienterna. Intravenös administrering har vanligen satts i samband med ett influensaliknande syndrom med feber hos ca 9 % av patienterna, inklusive benvärk (9,1 %), feber (7,2 %), trötthet (4,1 %) och stelhet (2,9 %). Enstaka fall av ledvärk och muskelvärk hos ca 3 % har rapporterats. Ingen information finns om dessa biverkningar är reversibla.

Ofta åtföljs minskningen i renal kalciumutsöndring av en sänkning av serumfosfatnivån (hos ca 20 % av patienterna) som är asymptomatisk och inte kräver behandling. Serumkalcium kan sjunka till nivån för asymptomatisk hypokalcemi hos ca 3 % av patienterna.

Gastrointestinala reaktioner, såsom illamående (5,8 %) och kräkningar (2,6 %) har rapporterats efter intravenös infusion av Zometa. Enstaka lokala reaktioner vid infusionsstället, såsom rodnad och svullnad och/eller smärta, har också observerats hos mindre än 1% av patienterna.

Anorexi har rapporterats hos 1,5 % av patienter som behandlades med Zometa 4 mg.

Ett fåtal fall av hudutslag eller klåda har observerats (mindre än 1 %).

Precis som för andra bisfosfonater har fall av konjunktivit rapporterats hos ca 1%.

Det har förekommit några rapporter om nedsatt njurfunktion (2,3 %), men etiologin verkar i flera fall vara multifaktoriell.

Resultaten från en poolad analys av placebokontrollerade studier visade att allvarlig anemi (Hb < 8,0 g/dl) rapporterades för 5,2 % av de patienter som erhållit Zometa 4 mg jämfört med 4,2 % för patienter på placebo.



Följande biverkningar, uppräknade i tabell 1, har sammanställts från kliniska prövningar vid huvudsakligen kronisk behandling med zoledronsyra.

**Tabell 1**

Biverkningarna är indelade i olika frekvenser med de mest vanliga först. Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b><i>Blodet och lymfsystemet</i></b>		
	Vanliga:	Anemi
	Mindre vanliga:	Trombocytopeni, leukopeni
	Sällsynta:	Pancytopeni
<b><i>Centrala och perifera nervsystemet</i></b>		
	Vanliga:	Huvudvärk
	Mindre vanliga:	Yrsel, parestesi, smkförändringar, hypostesi, hyperestesi, darrningar
<b><i>Psykiska störningar</i></b>		
	Mindre vanliga:	Oro, sömnstörningar
	Sällsynta:	Förvirring
<b><i>Ögon</i></b>		
	Vanliga:	Konjunktivit
	Mindre vanliga:	Dimsyn
	Mycket sällsynta:	Uveit, episklerit
<b><i>Magtarmkanalen</i></b>		
	Vanliga:	Illamående, kräkningar, anorexi
	Mindre vanliga:	Diarré, förstoppning, buksmärta, dyspepsi, stomatit, muntorrhet
<b><i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i></b>		
	Mindre vanliga:	Dyspné, hosta
<b><i>Hud och subkutan vävnad</i></b>		

	Mindre vanliga:	Klåda, utslag (inklusive erytematösa och fläckvisa utslag), ökad svettning
<b><i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i></b>		
	Vanliga:	Värk i skelettet, muskelvärk, ledvärk, generell smärta
	Mindre vanliga:	Muskelkramper
<b><i>Hjärtat</i></b>		
	Mindre vanliga:	Hypertoni, hypotension
	Sällsynta:	Bradykardi
<b><i>Njurar och urinvägar</i></b>		
	Vanliga:	Njursvikt
	Mindre vanliga:	Akut njursvikt, hematuri, proteinuri
<b><i>Immunsystemet</i></b>		
	Mindre vanliga:	Överkänslighetsreaktioner
	Sällsynta:	Angioneurotiska ödem
<b><i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i></b>		
	Vanliga:	Feber, influensaliknande syndrom (inklusive trötthet, stelhet, sjukdomskänsla och rodnad)
	Mindre vanliga:	Asteni, perifera ödem, reaktioner vid injektionsstället (inklusive smärta, irritation, svullnad, skleros), bröstsmärtor, viktökning
<b><i>Undersökningar</i></b>		
	Mycket vanliga:	Hypofosfatemi

Vanliga:	Ökning av blodkreatinin och blodurea, hypokalcemi
Mindre vanliga:	Hypomagnesemi, hypokalemi
Sällsynta:	Hyperkalemi, hypernatremi

I en 3 år, randomiserad, dubbel-blind kontrollerad studie som värderade effekten och säkerheten av zoledronsyra 5 mg en gång årligen jämfört med placebo vid behandling av postmenopausal osteoporos (PMO) 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 5 mg respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer som rapporterades som allvarlig biverkan var 1,3 % (51 av 3 862) och 0,6 % (22 av 3 852) hos patienter som erhöll zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Obalansen som observerades i denna studie har inte observerats i andra studier med zoledronsyra, inklusive de, där Zometa (zoledronsyra) 4 mg gavs var 3:e till 4:e vecka till onkologipatienter. Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer i denna enskilda studie är okänd.

### **Erfarenheter efter marknadsföring av produkten**

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsföring av Zometa:

Fall av osteonekros (främst i käkarna) har rapporterats i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med bisfosfonater, inklusive Zometa. Flera av dessa patienter hade tecken på lokal infektion inkluderande osteomyelit och majoriteten av rapporterna hänför sig till cancerpatienter som har genomgått tandextraktioner eller andra tandkirurgiska ingrepp. Osteonekros i käkarna har flera dokumenterade riskfaktorer inkluderande cancerdiagnos, samtidig behandling (t ex kemoterapi, strålbehandling, kortikosteroider) samt befintliga sjukdomstillstånd (t ex anemi, koagulopati, infektion, tidigare sjukdom i munhålan). Då orsakssambandet inte har fastställts är det tillrådligt att undvika tandkirurgi eftersom sår läkningen kan förlängas (se avsnitt 4.4).

I mycket sällsynta fall, har följande händelser rapporterats: hypotension som medfört synkopé eller cirkulationskollaps, främst hos patienter med underliggande riskfaktorer, förmaksflimmer, somnolens samt bronkokonstriktion, anafylaktisk reaktion/chock, urtikaria, sklerit samt inflammation i ögonhålan. Eftersom dessa rapporter härör från en population av osäker storlek och det föreligger störfaktorer är det svårt att värdera orsakssambandet och att beräkna incidensen för dessa händelser.

### **Pediatrik population**

Säkerhetsdata från pediatrika patienter summeras i avsnitt 5.1

## 4.9 Överdoser

Klinisk erfarenhet av akut intoxikation med Zometa saknas. Patienter som har fått större doser än rekommenderat måste kontrolleras noga, eftersom nedsatt njurfunktion (inklusive njursvikt) och onormala värden av serumelektrolyter (inklusive kalcium, fosfor och magnesium) har observerats. I händelse av kliniskt betydelsefull hypokalcemi bör en intravenös infusion av kalciumglukonat ges.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bisfosfonater, ATC-kod: M05 BA 08.

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

Bisfosfonaternas selektiva effekt på benvävnad grundar sig på deras höga affinitet till mineraliserat ben, men den exakta molekylära mekanism som leder till hämningen av osteoklastaktiviteten är fortfarande inte klarlagd. I långtidsstudier på djur hämmar zoledronsyra benresorptionen utan att ha någon negativ inverkan på benvävnadens bildning, mineralisering eller mekaniska egenskaper.

Förutom att vara en potent hämmare av benresorptionen har zoledronsyra också flera antitumöregenskaper som kan bidra till dess sammantagna effekt vid behandlingen av metastaserande benskjukdom. Följande egenskaper har visats i prekliniska studier:

– *In vivo*: Hämningen av den osteoklastiska benresorptionen, som ändrar benmärgens mikromiljö och gör att den mindre främjar tillväxt av tumörceller, antiangiogen aktivitet och antismärtaktivitet.

– *In vitro*: Hämning av osteoblasttillväxt, direkt cytostatisk och proapoptotisk aktivitet på tumörceller, synergistisk cytostatisk effekt med andra cancerläkemedel, anti-adhensions-/invasionsaktivitet.

### **Kliniska studieresultat vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser**

I den första, randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade studien jämfördes Zometa med placebo vid prevention av skelettrelaterade händelser (SRE) hos prostatacancerpatienter. Zometa reducerade signifikant andelen patienter som drabbades av åtminstone en skelettrelaterad händelse (SRE), fördröjde mediantiden till första SRE med mer än 5 månader samt minskade den årliga incidensen av händelser per patient. Analys av multipla händelser visade en 36 % riskreduktion i utveckling av SRE hos Zometagruppen jämfört med placebogruppen. Patienter som erhöll Zometa rapporterade mindre ökning av smärta än de som erhöll placebo, och skillnaden nådde signifikans vid 3, 9, 21 och 24 månader. Färre Zometa patienter fick patologiska frakturer. Behandlingseffekterna var mindre uttalade hos patienter med osteosklerotiska lesioner. Effekteresultatet summeras i tabell 2.



I en andra studie, som inkluderade andra solida tumörer än bröstcancer och prostatacancer, reducerade Zometa signifikant andelen patienter med en SRE, fördröjde mediantiden till första SRE med mer än 2 månader samt minskade skelettmorbiditetskvoten. Analys av multipla händelser visade en 30,7 % riskreduktion i utvecklingen av SRE i Zometagruppen jämfört med placebogruppen. Effekresultaten summeras i tabell 3.

**Tabell 2:** Effekresultat (patienter med prostatacancer som får hormonbehandling)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE)(+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Andelen patienter med SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-värde	0,028		0,052		0,119	
Mediantid till SRE (dagar)	> 488	321	NR	NR	NR	640
p-värde	0,009		0,020		0,055	
Incidensen av SRE per patient	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-värde	0,005		0,023		0,060	
Riskreduktion av förekomsten av multipla händelser ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,002		NA		NA	

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

\*\* redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR ej uppnådd

NA ej tillämplig

**Tabell 3:** Effekresultat (solida tumörer andra än prostata eller bröstcancer)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)	Frakturer*	Strålbehandling av benvävnad
--	--	------------	------------------------------



	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo	Zometa 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Andelen patienter med SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-värde	0,039		0,064		0,173	
Mediantid till SRE (dagar)	236	155	NR	NR	424	307
p-värde	0,009		0,020		0,079	
Incidensen av SRE per patient	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-värde	0,012		0,066		0,099	
Riskreduktion av förekomsten av multippla händelser ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,003		NA		NA	

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

\*\* redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR ej uppnådd

NA ej tillämplig

I en tredje randomiserad, dubbelblind fas III-studie där 4 mg Zometa eller 90 mg pamidronat administrerades var 3:e till 4:e vecka jämfördes patienter med multipelt myelom eller bröstcancer med minst en benvävnadslesion. Resultaten visade att Zometa 4 mg hade en jämförbar effekt med pamidronat 90 mg vid prevention av SREs. Analys av multippla händelser avslöjade en signifikant riskreduktion på 16 % hos patienter som behandlades med Zometa jämfört med patienter som erhöll pamidronat. Effekresultaten summeras i tabell 4.

**Tabell 4:** Effekresultat (patienter med bröstcancer och multipelt myelom)

	Varje skelettrelaterad händelse (SRE) (+TIH)		Frakturer*		Strålbehandling av benvävnad	
	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555

Andelen patienter med SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-värde	0,198		0,653		0,037	
Mediantid till SRE (dagar)	376	356	NR	714	NR	NR
p-värde	0,151		0,672		0,026	
Incidensen av SRE per patient	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-värde	0,084		0,614		0,015	
Riskreduktion av förekomsten av multipa händelser ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-värde	0,030		NA		NA	

\* Inklusive vertebrala och icke-vertebrala frakturer

\*\* redovisar alla skelettrelaterade händelser, det totala antalet såväl som tid till varje händelse under studien

NR ej uppnådd

NA ej tillämplig

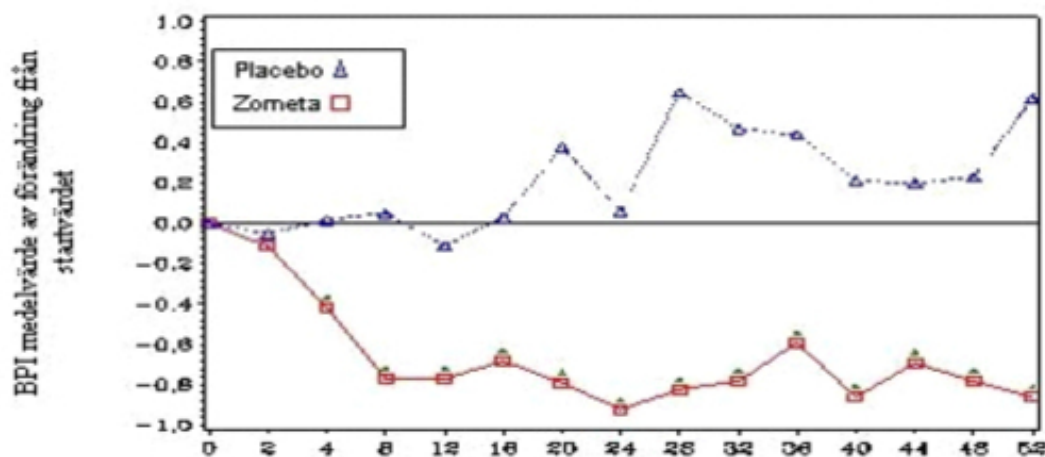
Zometa studerades också i en dubbel-blind, randomiserad, placebo-kontrollerad prövning med 228 patienter med dokumenterade skelettmetastaser från bröstcancer för att värdera effekten av Zometa vid skelettrelaterade händelser (SRE)-kvoten, beräknad som det totala antalet SRE (exkluderande hypercalcemi och justerat för tidigare fraktur), dividerat med den totala riskperioden. Patienterna erhöll antingen 4 mg Zometa eller placebo var fjärde vecka under ett år. Patienterna var jämnt fördelade mellan Zometa-behandlade gruppen och placebogrupperna.

SRE-kvoten (händelser/person/år) var 0,628 för Zometa och 1,096 för placebo. Andelen patienter med åtminstone en SRE (förutom hypercalcemi) var 29,8 % i den Zometa-behandlade gruppen jämfört med 49,6 % i placebogrupperna (p=0,003). Mediantiden till början av första SRE nåddes inte i den Zometa behandlade gruppen vid slutet av studien och denna var signifikant förlängd jämfört med i placebogrupperna (p=0,007). Zometa minskade risken för SRE med 41 % i en multipel event analys (relativa risken =0,59, p=0,019) jämfört med placebo.

I den Zometa-behandlade gruppen sågs en statistiskt signifikant förbättring i skattningen av smärta (enligt skalan Brief Pain Inventory, BPI) efter 4 veckor och vid varje efterföljande tidpunkt under studien, jämfört med i placebogrupperna (figur 1). Smärtskattningen för Zometa var konsekvent under startvärdet och smärtnedskningen åtföljdes av en tendens till lägre skattning avseende förbrukning av smärtstillande läkemedel.



Figur 1. Medelvärde av förändringar från startvärdet i BPI skalan. Statistiskt signifikanta skillnader är markerade (\* $p < 0,05$ ) för jämförelse mellan behandlingar (Zometa vs. Placebo)



Tidpunkter under studien (veckor)

### Kliniska studieresultat vid behandling av TIH

Kliniska studier av tumörinducerad hyperkalcemi (TIH) visade att effekten av zoledronsyra karakteriseras av en minskning av kalcium i serum och av utsöndringen av kalcium i urinen. I dosfinnande fas I-studier av patienter med mild till moderat tumörinducerad hyperkalcemi (TIH), var de effektiva doser som testades i det ungefärliga intervallet 1,2-2,5 mg.

I syfte att utvärdera effekterna av Zometa kontra pamidronat (90 mg), sammanställdes resultaten av två pivotala multicenterstudier avseende patienter med TIH i en i förväg planerad analys. Det förelåg en snabbare normalisering av korrigerat serumkalcium på dag 4 för Zometa 8 mg och på dag 7 för Zometa både 4 mg och 8 mg. Följande frekvenser av behandlingssvar observerades:

**Tabell 5:** Andel med fullständigt behandlingssvar, fördelade per dag, i de kombinerade TIH-studierna.

	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zometa 4 mg (N=86)	45,3 % ( $p=0,104$ )	82,6 % ( $p=0,005$ )*	88,4 % ( $p=0,002$ )*
Zometa 8 mg (N=90)	55,6 % ( $p=0,021$ )*	83,3 % ( $p=0,010$ )*	86,7 % ( $p=0,015$ )*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

\* p-värdena anges i förhållande till pamidronat.

Mediantiden normokalcemi var 4 dagar. Mediantiden fram till recidiv (förnyad ökning av albuminkorrigerat serumkalcium  $\geq 2,9$  mmol/l) var 30 till 40 dagar för patienter som behandlats med Zometa, mot 17 dagar för dem som behandlats med pamidronat 90 mg (p-värden: 0,001 för 4 mg och 0,007 för 8 mg). Det förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader mellan de båda doseringarna av Zometa.

69 patienter, som efter kliniska studier fick återfall eller var behandlingsresistenta mot startbehandlingen (Zometa 4 mg, 8 mg eller pamidronat 90 mg) erhöll förnyad behandling med Zometa 8 mg. Andelen patienter som svarade på den andra behandlingen uppgick till 52 %. Eftersom de patienter som erhöll förnyad behandling endast behandlades med dosen 8 mg, finns det inga data tillgängliga som tillåter jämförelse med dosen 4 mg.

I kliniska studier av patienter med tumörinducerad hyperkalcemi (TIH), var den totala säkerhetsprofilen bland de tre behandlingsgrupperna (zoledronsyra 4 och 8 mg samt pamidronat 90 mg) lika med avseende på typ och allvarlighetsgrad av biverkningar.

### *Pediatrik population*

#### **Resultat av kliniska studier vid behandling av svår osteogenesis imperfecta hos pediatrika patienter från 1 års ålder till 17 år.**

Effekten av intravenös zoledronsyra vid behandling av pediatrika patienter (ålder från 1 till 17 år) med svår osteogenesis imperfecta (typ I; III och IV) jämfördes med intravenöst pamidronat i en internationell, multicenter, randomiserad, öppen studie med 74 respektive 76 patienter i varje behandlingsgrupp. Behandlingsperioden var 12 månader, vilken föregicks av 4 till 9 veckors screeningperiod där vitamin D och tillägg av elementärt kalcium gavs i åtminstone 2 veckor. I det kliniska programmet erhöll patienter i åldern 1 till <3 år 0,025 mg/kg zoledronsyra (till en maximal engångsdos 0,35 mg) var tredje månad och patienterna från 3 till 17 år erhöll 0,05 mg/kg zoledronsyra (till en maximal engångsdos av 0,83 mg) var tredje månad. En förlängningsstudie genomfördes för att undersöka den allmänna säkerheten och njursäkerheten på lång sikt av zoledronsyra administrerat en eller två gånger per år under den förlängda 12 månaders behandlingen hos barn, vilka hade fullföljt ett års behandling med antingen zoledronsyra eller pamidronat i huvudstudien.

Studiens primära mät punkt var procentuell ändring från startvärdet för bentäthet (BMD) i ländryggen efter 12 månaders behandling. Den estimerade effekten av behandling med avseende på BMD var jämförbar, men studiens design var inte tillräckligt robust för att med non-inferiority analys påvisa effekt med Zometa. Framförallt sågs inget tydligt bevis för effekt på incidensen av frakturer eller på smärta. Biverkningar i form av frakturer i rörbenen i de nedre extremiteterna rapporterades hos ungefär 24 % (femur) och 14 % (tibia) av de zoledronsyra behandlade patienterna jämfört med 12 % och 5 % hos de pamidronatbehandlade patienterna med svår osteogenesis imperfecta, oavsett sjukdomstyp och orsakssamband. Totala incidensen av frakturer var dock jämförbara mellan de zoledronsyra behandlade patienterna och de pamidronatbehandlade patienterna: 43 % (32/74) jämfört med 41 % (31/76). Att tolka risken för fraktur försvåras av det faktum att frakturer är vanliga hos patienter med svår osteogenesis imperfecta, som en del av sjukdomsprocessen.

Typen av biverkningar som har observerats i denna population liknande de som tidigare setts hos vuxna med avancerade maligniteter, som involverar benvävnaden (se avsnitt 4.8). Biverkningarna är ordnade efter frekvenser och presenteras i Tabell 6. Följande klassifikation används: 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).

**Tabell 6:** Biverkningar som observerats hos barn med svår osteogenesis imperfecta<sup>1</sup>

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		
	Vanliga:	Huvudvärk
<b>Hjärtat</b>		
	Vanliga:	Takykardi
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		
	Vanliga:	Nasofaryngit
<b>Magtarmkanalen</b>		
	Mycket vanliga:	Kräkningar, illamående
	Vanliga:	Magsmärta
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		
	Vanliga:	Smärta i armar och ben, artralgi, muskuloskeletal smärta
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>		
	Mycket vanliga:	Pyrexia, trötthet
	Vanliga:	Akutfasreaktion, smärta
<b>Undersökningar</b>		
	Mycket vanliga:	Hypokalcemi
	Vanliga:	Hypofosfatemi

<sup>1</sup> Biverkningar med en frekvens  $< 5\%$  värderades medicinskt och det visades att dessa fall stämmer överens med den väletablerade säkerhetsprofilen för Zometa (se avsnitt 4.8)

Hos barn med svår osteogenesis imperfecta, verkar det finnas ett samband med zoledronsyra och mer uttalade risker för akutfasreaktioner, hypokalcemi och oförklarad takykardi vid jämförelse med pamidronat, men skillnaden minskar efter påföljande infusioner.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för Zometa för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av tumörinducerad hyperkalcemi och förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## 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 med benmetastaser, genererade följande farmakokinetiska data, vilka konstaterades vara oberoende av dos.

Efter påbörjande av infusion med zoledronsyra ökar plasmakoncentrationen av läkemedlet snabbt och uppnår sin topp vid slutet av infusionsperioden. Därefter följer en snabb nedgång till < 10 % av toppvärdet efter 4 timmar och < 1 % av toppvärdet efter 24 timmar. En utdragen period följer med mycket låga koncentrationer, ej överstigande 0,1 % av toppvärdet innan den andra infusionen på dag 28.

Intravenöst administrerad zoledronsyra uppvisar en plasmakoncentrations/tidskurva med tre faser: ett snabbt bifasiskt försvinnande från systemcirkulationen, med  $\alpha$ - och  $\beta$ -halveringstider på 0,24 respektive 1,87 timmar, följt av en lång eliminationsfas med en slutlig halveringstid på 146 timmar. Det skedde ingen ackumulation av läkemedel i plasma efter flergångsdoser av läkemedlet givet var tjugoåttonde dag. Zoledronsyra metaboliseras inte och utsöndras i oförändrad form via njurarna. Under de första 24 timmarna återfinns  $39 \pm 16$  % av den tillförda dosen i urinen, medan återstoden i huvudsak är bunden till benvävnad. Från benvävnaden frisätts zoledronsyran mycket långsamt tillbaka till systemcirkulationen och elimineras via njurarna. Totalt clearance är  $5,04 \pm 2,5$  l/timme, oberoende av dosen och utan påverkan av kön, ålder, ras och kroppsvikt. Vid ökning av infusionstiden från 5 till 15 minuter minskade zoledronatkoncentrationen vid slutet av infusionen med 30 %, men detta hade ingen påverkan på systemexponeringen (AUC).

Den interindividuella variabiliteten för de farmakokinetiska parametrarna är hög hos patienter, vilket också noterats för andra bisfosfonater.

Det finns inga farmakokinetiska data beträffande behandling med zoledronsyra av patienter med hyperkalcemi eller leverinsufficiens. Zoledronsyra hämmar inte humana P450-enzymen *in vitro* och uppvisar ingen biotransformation. I djurstudier återfanns <3 % av den administrerade dosen i feces, vilket tyder på att leverfunktionen inte spelar någon betydande roll i zoledronsyras farmakokinetik.

Njurclearance av zoledronsyra korrelerade med kreatininclearance, där njurclearance motsvarar  $75 \pm 33$  % av kreatininclearance, som hade ett medelvärde på  $84 \pm 29$  ml/min (intervall 22 till 143 ml/min) hos de 64 patienter som studerades. Med populationsanalys visades att för en patient med kreatininclearance 20 ml/min (gravt nedsatt njurfunktion) eller 50 ml/min (måttlig nedsättning) motsvaras det uppskattade clearancevärdet för zoledronsyra av 37 % respektive 72 % av värdet för en patient med kreatininclearance på 84



ml/min. Endast begränsade farmakokinetiska data finns tillgängliga för patienter med grav njurinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min).

Zoledronsyra uppvisar ingen affinitet till de cellulära komponenterna i blod. Plasmaproteinbindningsgraden är låg (ungefär 56 %) och oberoende av koncentrationen av zoledronsyra.

### **Särskilda populationer**

#### *Pediatriska patienter*

Begränsade farmakokinetikdata hos barn med svår osteogenesis imperfecta indikerar att farmakokinetiken av zoledronsyra hos barn i åldern 3 till 17 år liknar den hos vuxna vid liknande mg/kg dosnivåer. Ålder, kroppsvikt, kön och kreatininclearance verkar inte påverka den systemiska exponeringen av zoledronsyra.

## **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.

### **Subkronisk och kronisk toxicitet**

Zoledronsyra tolererades väl när det administrerades subkutant till råttor och intravenöst till hundar i doser på upp till 0,02 mg/kg dagligen i 4 veckor. Administrering av 0,001 mg/kg/dag subkutant till råttor och 0,005 mg/kg intravenöst varannan till var tredje dag till hundar i upp till 52 veckor tolererades också väl.

Det vanligaste fyndet i studier med upprepad dosering var en ökning av primär spongiosa i metafysen i rörbenen på växande djur vid nästan samtliga dosnivåer. Detta fynd reflekterar substansens farmakologiska antiresorberande aktivitet.

Säkerhetsmarginalerna för påverkan på njurarna vid upprepad parenteral långtidsbehandling var små, men vid behandling med engångsdos (1,6 mg/kg) och vid upprepad dosering (0,06-0,6 mg/kg/dag), sågs inte någon njurpåverkan. Denna dosering är lika med eller högre än de terapeutiska doser som är avsedda att administreras till patienter. Långtidsbehandling med upprepade doser, omfattande de högsta doserna som är avsedda att ges till människa gav upphov till toxikologiska effekter i andra organ som mag-tarmkanalen, levern, mjälten, lungorna och vid injektionsställena.

### **Reproduktionstoxicitet**

Zoledronsyra var teratogent på råtta vid subkutana doser  $\geq 0,2$  mg/kg. På kanin observerades ingen teratogenicitet eller fetotoxicitet, men däremot konstaterades maternell toxicitet. Försvårad förlossning observerades vid den lägsta dosen (0,01 mg/kg kroppsvikt) i djurförsök på råtta.

## Mutagenicitet och karcinogen potential

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

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Natriumcitrat

Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

För att undvika potentiella inkompatibiliteter skall Zometa koncentrat spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml.

Zometa koncentrat får inte blandas med kalcium eller infusionslösningar som innehåller andra divalenta katjoner såsom Ringerlaktatlösning utan skall administreras som en separat infusion i en särskild infusions slang.

Studier med glasflaskor, liksom med ett flertal typer av infusionspåsar och infusions slangar av polyvinylklorid, polyetylen och polypropylen (i förväg fyllda med natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml), visade inte på några inkompatibiliteter med Zometa.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

Zometa koncentrat för infusionsvätska är stabil i 24 timmar vid 2°C - 8°C efter utspädning med 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (fysiologisk koksaltlösning) eller glukoslösning 50 mg/ml.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Efter spädning under aseptiska förhållanden bör utspädda produkten användas omgående. Om den inte används omgående är den behandlande läkaren ansvarig för förvaringstidens längd och förhållandena kring förvaringen fram till användning. Den totala tiden för spädning och förvaring i kylskåp vid 2°C - 8°C, fram till avslutad administrering får inte överskrida 24 timmar.



## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zometa 4 mg/5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, finns i förpackningar om 1, 4 eller 10 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Injektionsflaska: 5 ml injektionsflaska gjord av klar, färglös cycloolefin kopolymer med fluorpolymertäckt bromobutylgummikork och hätta av aluminium med rivkapsyl.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innan administrering, skall 5,0 ml koncentrat från en injektionsflaska eller den volym från koncentratet som krävs för att uppnå önskad dos spädas med 100 ml kalciumfri infusionsvätska (natriumkloridlösning 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml). Om lösningen kyls måste den få återta rumstemperatur före administrering.

## 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Förenade Kungariket

## 8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/176/004-006

## 9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2003-03-24

Förnyat godkännande: 2006-03-20

## 10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2010-01-25