

VI.2 Inslag i en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Översikt över sjukdomsepidemiologi

Zoledronsyra 5 mg/100 ml infusionsvätska, lösning tillhör kategorin kväveinnehållande bisfosfonater, och verkar huvudsakligen på benvävnad. Den används för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor, osteoporos hos män eller osteoporos orsakad av steroidbehandling, samt för behandling av Pagets bensjukdom hos vuxna.

Osteoporos

Osteoporos (benskörhet) är en sjukdom som består i förtunning och försvagning av benvävnaden och är vanlig hos kvinnor efter klimakteriet, men kan också förekomma hos män. I klimakteriet slutar kvinnans äggstockar tillverka det kvinnliga hormonet östrogen, vilket medverkar till att hålla benvävnaden frisk. Efter klimakteriet sker en förlust av benvävnad, vilket innebär att skelettet försvagas och lättare bryts. Benskörhet kan också förekomma hos män och kvinnor på grund av långvarig användning av steroider, vilka kan påverka styrkan av skelettet. Sänkta cirkulerande nivåer av könshormoner, huvudsakligen östrogener som omvandlats från androgener, spelar också en roll i den mer gradvisa förlusten av benvävnad som observerats hos män. Hos både kvinnor och män stärker Zoledronsyra benvävnaden och minskar därför sannolikheten för benbrott.

Zoledronsyra används även till patienter som nyligen fått en höftfraktur efter lågenergitrauma som t.ex. fall och därför löper risk för efterföljande benbrott.

Pagets bensjukdom

Normalt ersätts gammal benvävnad med ny. Denna process kallas remodelering. Vid Pagets sjukdom är denna remodelering för snabb och ny benvävnad bildas på ett oordnat sätt, vilket gör den svagare än normalt. Om sjukdomen inte behandlas kan benen deformeras och ge smärtor och eventuellt brytas. Zoledronsyra verkar genom att återställa remodeleringsprocessen i benet till det normala, säkerställer bildandet av normal benvävnad och återställer sålunda styrkan i benvävnaden.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsfördelar

Eftersom detta är en förkortad ansökan med referens till injektionsvätskan, har inga studier utförts, endast data från publicerade källor har givits.

Osteoporos (benskörhet) är en sjukdom som karakteriseras av minskad benmassa och försämrad benvävnad. Detta leder till skörare ben och ökad risk för benbrott. Zoledronsyra minskar incidensen av frakturer (höftfrakturer samt vertebrala och icke-vertebrala osteoporosrelaterade frakturer).

Zoledronsyra 5 mg given som en 15 minuters intravenös infusion en gång årligen har visats minska risken för vertebrala frakturer, höftfrakturer och andra frakturer hos kvinnor med postmenopausal osteoporos. I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos kvinnor och män som nyligen opererats för höftfraktur efter lågenergitrauma, minskade Zoledronsyra risken för nya kliniska frakturer och förbättrade överlevnad.

Effekten och säkerheten av Zoledronsyra hos män med osteoporos eller signifikant osteoporos sekundär till hypogonadism (ett onormalt tillstånd som innebär gonadinsufficiens), utvärderades i en studie på 302 män. En årlig infusion av Zoledronsyra var inte underlägsen (non-inferior) den aktiva kontrollen veckovis bisfosfonatbehandling när det gäller procentuell förändring av benmineraldensiteten (BMD) i ländryggraden. Benskörhet kan också förekomma hos män och kvinnor på grund av långvarig användning av steroider, vilka kan påverka styrkan av skelettet. Zoledronsyra ökar BMD.

Effekten och säkerheten av Zoledronsyra vid förebyggande och behandling av steroidinducerad osteoporos utvärderades i en studie med 833 män och kvinnor. Zoledronsyra visade en signifikant medelökning av benmineraldensiteten i ländryggraden.

Zoledronsyra studerades hos manliga och kvinnliga patienter med Pagets benskjutning. I båda prövningarna visade Zoledronsyra en bättre och snabbare respons jämfört med risedronat och återställde remodeleringsprocessen i benet till det normala, vilket framgick från biokemiska markörer för benbildning och -resorption.

VI.2.3 Okända faktorer relaterade till behandlingsfördelar

Testläkemedlet är en vattenlösning för infusion, som liknar referensläkemedlet Aclasta 5 mg/100 ml infusionsvätska.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsproblem

Viktiga identifierade risker		
Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
Problem med njurfunktion (nedsatt njurfunktion)	Användning av Zoledronsyra är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance <35 ml/min och hos patienter med akut nedsatt njurfunktion. Zoledronsyra ska användas med försiktighet hos patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion. Akut nedsatt njurfunktion, inklusive njursvikt, framförallt hos patienter med tidigare känd njurfunktionsnedsättning, hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling eller dehydrering som inträffat före eller efter administrering av Zoledronsyra. Akut njursvikt har observerats hos patienter efter en engångsadministrering.	Kreatininclearance bör beräknas baserat på faktisk kroppsvikt före varje dos av Zoledronsyra. Hos patienter med anamnes eller fysiska tecken på dehydrering ska man avstå från behandling med Zoledronsyra tills normovolemisk status uppnåtts. Provisorisk kontroll av kreatininclearance hos riskpatienter ska utföras. Vätskestatus hos äldre patienter och patienter som får diuretikabehandling ska utvärderas och de ska vara väl hydrerade före administrering av Zoledronsyra. Zoledronsyra ska användas med försiktighet tillsammans med andra nefrotoxiska läkemedel. Överväg kontroll av kreatininclearance hos patienter som löper risk för akut njursvikt och som tar samtidig medicinering som utsöndras huvudsakligen via njurarna. En engångsdos av Zoledronsyra ska inte överstiga 5 mg och infusionstiden ska vara minst 15 minuter.

<p>Vävnadsdöd i käkbenet (Osteonekros i käken)</p>	<p>Osteonekros i käken har rapporterats hos cancerpatienter som fått behandling med bisfosfonater, inklusive Zoledronsyra. De flesta av de rapporterade fallen har varit cancerpatienter som har undergått dentala procedurer och behandlats med intravenösa bisfosfonater. Vissa av dessa fall inträffade hos patienter med postmenopausal osteoporos som fått behandling med antingen orala eller intravenösa bisfosfonater. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under behandling med bisfosfonater kan oralkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger indikation om att utsättning av bisfosfonater skulle minska risken för osteonekros i käken.</p>	<p>Den förskrivande läkaren bör utföra en rutinmässig oral undersökning innan behandling med bisfosfonater påbörjas. En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtida riskfaktorer i anamnesen (t. ex. cancer, kemoterapi, radioterapi, kortikosteroider, dålig munhygien, redan känd tandsjukdom eller -infektion, anemi, koagulopati). Patienter med samtida riskfaktorer bör om möjligt undvika invasiv tandvård under behandlingen.</p>
<p>Efterdossymtom</p>	<p>Zoledronsyra har förknippats med tecken och symtom på en akutfasreaktion (myalgi, feber, trötthet, artralgi, smärta, frossa, huvudvärk, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla och ryggsmärta). Reaktionen börjar ≤3 dagar efter infusion med Zoledronsyra och kallas även "influensaliknande symtom" eller "efterdossymtom".</p>	<p>Behandling ska insättas efter individuell nytta-risk-bedömning.</p>
<p>Kalciumbrist i blodet (Hypokalcemi)</p>	<p>Hypokalcemi måste behandlas genom intag av tillräckliga doser kalcium och vitamin D innan behandling med Zoledronsyra påbörjas. 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 Zoledronsyra. I kliniska studier avseende osteoporos hade ca 0,2 % av patienterna märkbara sänkningar av serumnivåerna av kalcium (mindre än 1,87 mmol/l) efter administrering av Zoledronsyra. Inga symtomatiska fall av hypokalcemi observerades.</p>	<p>Normala hyperkalcemi-relaterade metaboliska parametrar, som t.ex. serumnivåer av kalcium, fosfat och magnesium, bör kontrolleras noggrant efter insättande av behandling med Zoledronsyra. Tillräckligt intag av kalcium och vitamin D rekommenderas i samband med administrering av Zoledronsyra. Patienterna skall informeras om symtomen på hypokalcemi och ha adekvat klinisk övervakning under tiden denna risk kvarstår.</p>

	I studier av Pagets sjukdom observerades symtomatisk hypokalcem i hos ca 1 % av patienterna, vilka alla senare normaliserades.	
Okulära biverkningar	Irit/uveit/episklerit/konjunktivit har rapporterats hos patienter som behandlats med bisfosfonater, inklusive Zoledronsyra. I studierna av osteoporos utvecklade färre än 0,1 %–0,2 % av patienterna som behandlades med Zoledronsyra och 0 %–färre än 0,1 % av patienterna som behandlades med placebo irit/uveit/episklerit. Fall med följande biverkningar har rapporterats: konjunktivit, irit, iridocyklit, uveit, episklerit, sklerit och orbital inflammation/ödem.	Överväg övervakning under behandlingen.
Allergisk reaktion (Anafylaxi)	Allergiska reaktioner vid användning av intravenös Zoledronsyra, inklusive anafylaktisk reaktion/shock, urtica, angioödem och bronkkonstriktion har rapporterats.	Överväg övervakning under behandlingen.

Viktiga potentiella risker

Risk	Vad som är känt (inklusive anledningen till att det anses som potentiell risk)
Förmaksflimmer	I en 3 år, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie som utvärderade effekten och säkerheten av Zoledronsyra 5 mg en gång årligen jämfört med placebo vid behandling av postmenopausal osteoporos, var den totala incidensen av förmaksflimmer 2,5 % (96 av 3 862) och 1,9 % (75 av 3 852) hos patienter som fick Zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Frekvensen av förmaksflimmer rapporterat som allvarlig biverkan var 1,3 % (51 av 3 862) och 0,6 % (22 av 3 852) hos patienter som fick Zoledronsyra 5 mg respektive placebo. Mekanismen bakom den ökade incidensen av förmaksflimmer i denna enskilda studie är okänd.
Atypiska femurfrakturer	Atypiska subtrokantära 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 femurskaftet. 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.

	<p>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.</p>
<p>Gastrointestinal biverkning</p>	<p>Detta är en biverkning som rapporterats hos 2 % eller fler av patienter med osteopeni, och oftare än hos placebobehandlade patienter. Även hos patienter med Pagets sjukdom som fick Zoledronsyra (5 mg engångsinfusion) rapporterades illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta, förstoppning, bukobehag och bukutspändhet.</p>
<p>Felaktig administrering</p>	<p>Klinisk erfarenhet av akut överdosering med zoledronsyra är begränsad. Felaktig administrering av doser upp till 48 mg av zoledronsyra har rapporterats. 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 hypokalcemi bör en intravenös infusion av kalciumglukonat ges, om detta indikeras kliniskt.</p>
<p>Interaktion med produkter som kan ha en signifikant påverkan på njurfunktionen, inklusive paracetamol / acetaminofen</p>	<p>Eftersom zoledronsyra har en nefrotoxisk effekt, finns det skäl för försiktighet, när Zoledronsyra används tillsammans med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel.</p>

Viktiga uppgifter som saknas

Risk	Vad som är känt
<p>Användning vid graviditet och amning</p>	<p>Zoledronsyra ska inte användas under graviditet. Zoledronsyra kan orsaka fosterskada när det ges till en gravid kvinna. Det är inte känt om Zoledronsyra utsöndras i bröstmjölk hos människa. Om patienten blir gravid när hon tar detta läkemedel ska hon informeras om eventuella skador på fostret. Fertila kvinnor måste rådas att undvika att bli gravida när de behandlas med Zoledronsyra. Zoledronsyra är kontraindicerat hos ammande kvinnor.</p>
<p>Användning hos patienter med allvarliga njurproblem (Användning hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion)</p>	<p>Zoledronsyra ska användas med försiktighet hos patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion. Det finns sällsynta rapporter om hospitalisering och/eller dialys eller fatal utgång hos patienter med bakomliggande måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion. Zoledronsyra kan ge allvarliga biverkningar, inklusive allvarliga njurproblem. Sällsynta fall av njursvikt som krävt dialys och sällsynta fall med fatal utgång har rapporterats hos patienter med underliggande nedsatt njurfunktion eller andra riskfaktorer såsom hög ålder, samtidig medicinering med nefrotoxiska läkemedel, samtidig diuretikabehandling eller dehydrering efter infusion av Zoledronsyra. Provisorisk kontroll av kreatininclearance hos riskpatienter ska utföras. Zoledronsyra ska användas med försiktighet tillsammans med andra nefrotoxiska läkemedel. Överväg kontroll av kreatininclearance hos patienter som löper risk för akut njursvikt och som tar samtidig medicinering som utsöndras huvudsakligen via njurarna.</p>

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder per säkerhetsproblem.

Alla läkemedel har en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal detaljerad information om hur man använder läkemedlet, om riskerna och rekommendationer för minimering av dessa. En förkortad version av produktresumén på lekmannaspråk finns i form av bipacksedeln. Åtgärderna i dessa dokumenter kallas rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumé och bipacksedel för Zoledronsyra 5 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, finns i Annex 2. Dessutom ska det ordnas ett utbildningsprogram, med påminnelsekort för läkare och patientkort i enlighet med Annex 3. Dessa dokumenter syftar till att fungera som ett stöd till läkarna vid förskrivning av Zoledronsyra 5 mg/100 ml till patienter med osteoporos och till att hjälpa patienterna som en handbok med viktig säkerhetsinformation som man behöver känna till före och under behandling med Zoledronsyra 5 mg/100 ml infusionsvätska, lösning.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännandet av läkemedlet

Ej relevant

VI.2.7 Sammanfattning av ändringar till riskhanteringsplanen över tid

Ej relevant